

公開特許公報

昭53—87390

⑤Int. Cl.² 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和53年(1978)8月1日
 C 07 D 487/04 16 E 61 6736—44
 A 61 K 31/40 // ADZ 30 G 133.1 7432—44 発明の数 12
 (C 07 D 487/04 30 H 612 5727—44 審査請求 未請求
 C 07 D 205/00
 C 07 D 209/00) (全 90 頁)

④1—カルバー—2—ペネム—3—カルボン酸

②特 願 昭52—138454

②出 願 昭52(1977)11月19日

優先権主張 ②1976年11月19日③アメリカ国
(US)④743363

⑦発 明 者 ロウジ・ダディ・カマ

アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・エジソン・エヴァグリーン
・ロード170—6ビー

同 バートン・グラント・クリステ
ンセン

アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・メチユチエン・イースト・
ラフアイエット・ストリート35
0ビルディング10アパートメン
ト1エー

⑧出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・
インコーポレーテッド

アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・ローウエイ・イースト・リ
ンカーン・アヴェニュー126

⑨代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名
最終頁に続く

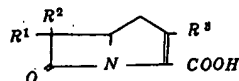
明 細 書

1. 発明の名称

1—カルバー—2—ペネム—3—カルボン酸

2. 特許請求の範囲

5 1 構造式

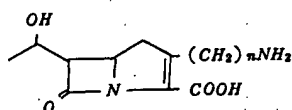


〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ水素、
置換された及び置換されない1～10個の
炭素原子を有するアルキル、2～10個の
炭素原子を有するアルケニル及びアルキニ
ル、シクロアルキルまたはシクロアルケニ
ル部分が3～6個の炭素原子を有しそして
アルキルまたはアルケニル部分が1～6個
の炭素原子を有するシクロアルキル、シク
ロアルキルアルキル、シクロアルキルアル
ケニル及びシクロアルケニルアルキル、6
～10個の炭素原子を有するアリール、6
～10個の環炭素原子及び鎖中に1～6個
の炭素原子を有するアルアルキル、アル

ルケニル及びアルアルキニル、複素環式構
造がモノーまたはジー環式であり、4～10
個の原子を有しそしてそれらの原子の1ま
たはそれ以上が、酸素、硫黄及び窒素から
選択されたものでありそしてアルキル部分
が1～3個の炭素原子を有しているヘテロ
アリール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシ
クリル及びヘテロシクリルアルキルからな
る群から選択されたものである。前述した
基に関する置換分はアミノ、ヒドロキシル、
1～6個の炭素原子のアルコキシル、メル
カプト、1～6個の炭素原子のアルキルチ
オ、スルファモイル、アミジノ、グアニジ
ノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及
びカルボキシルからなる群から選択され
たものである。但し、 R^1 または R^2 の1つが水
素でありそして他が1—ヒドロキシエチル
である場合は、 R^3 は水素でない。〕の化合
物及びその医薬的に使用し得る塩、エステ
ル及びアミド誘導体。

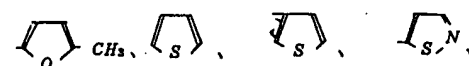
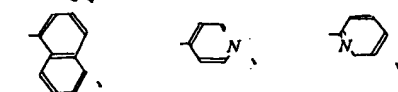
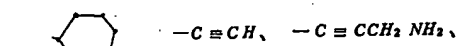
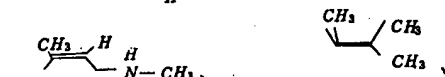
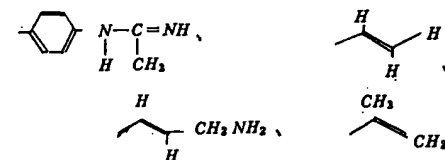
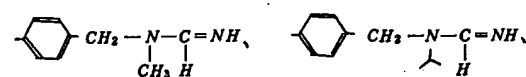
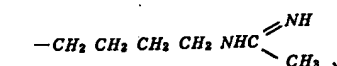
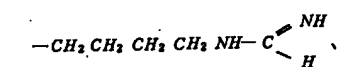
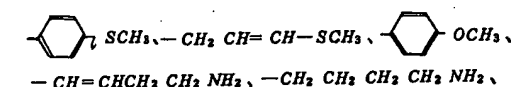
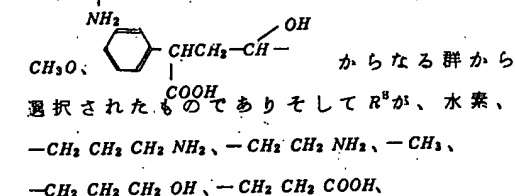
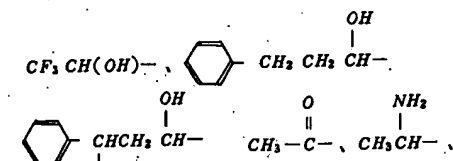
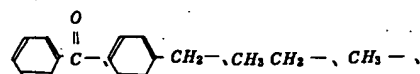
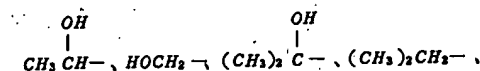
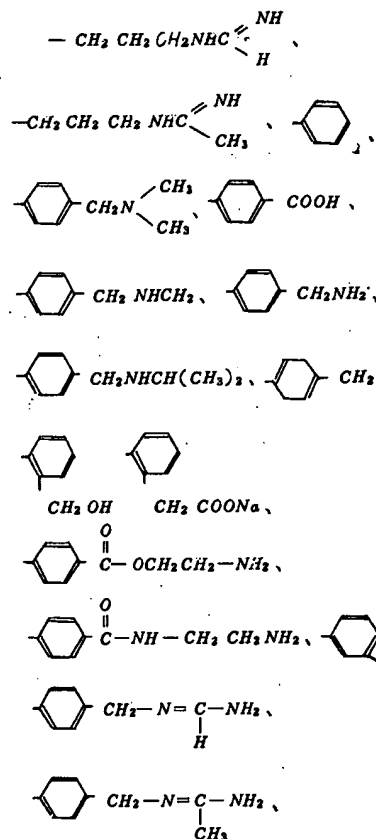
2 R^2 が水素でありそして R^1 及び R^3 がそれぞれ水素、置換されたまたは置換されない1～6個の炭素原子を有するアルキル、2～6個の炭素原子を有するアルケニル、アリール部分がフエニルでありそしてアルキル部分が1～6個の炭素原子を有するアルアルキル、アリール部分がフエニルでありそしてアルケニル部分が2～6個の炭素原子を有するアルアルケニル及びフエニルからなる群から選択されたものでありそして置換分がヒドロキシル、アミノ、塩素、臭素、弗素及びカルボキシルから選択されたものである特許請求の範囲第1項記載の化合物。



3 構造式







(式中、 n は1～4から選択された整数である)を有する特許請求の範囲第2項記載の化合物。

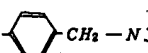
4 R^1 が水素でありそして R^2 が水素、

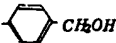


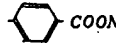
34 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

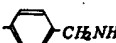
35 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

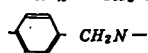
36 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

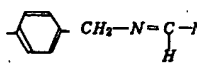
37 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

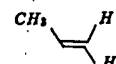
38 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

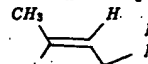
39 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

40 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。


41 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。


42 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

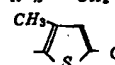
43 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

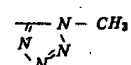
44 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

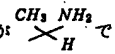
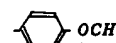
45 R^2 が $-CH_2OH$ であり R^3 が $-C \equiv C-CH_2CH_3$ である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

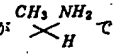
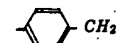
46 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

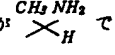

47 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

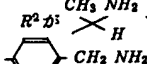
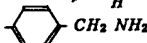
48 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

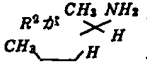
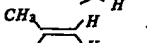
49 R^2 が $-CH_2OH$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

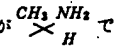
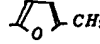
50 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

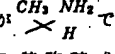
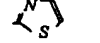
51 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

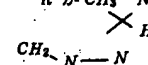
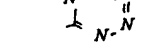
52 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

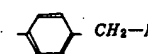
53 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

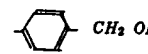
54 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

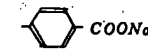
55 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

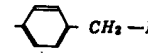
56 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

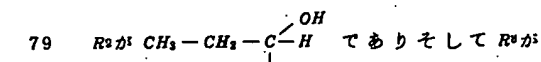
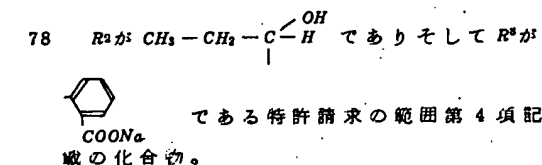
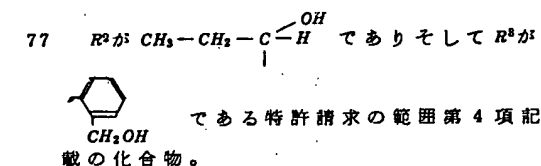
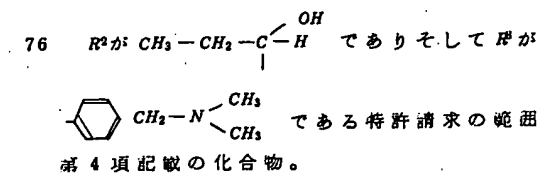
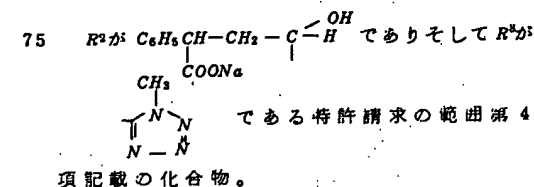
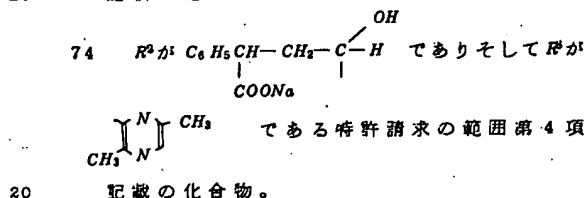
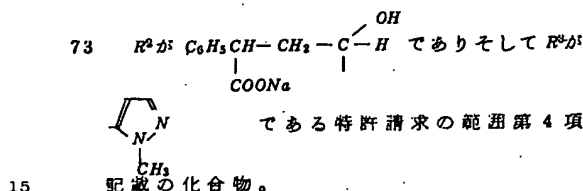
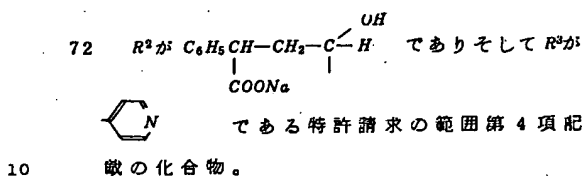
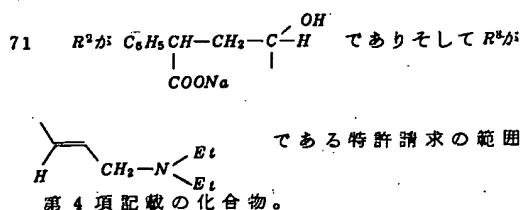
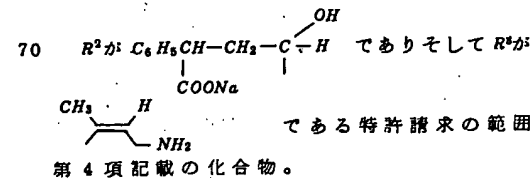
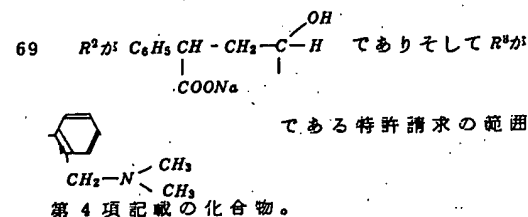
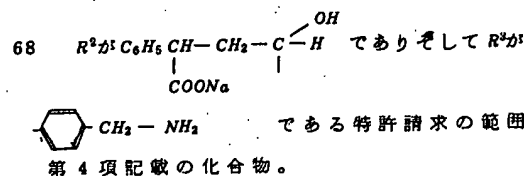
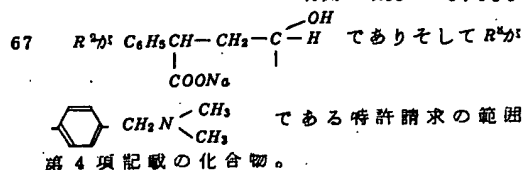
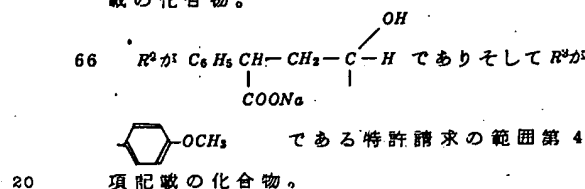
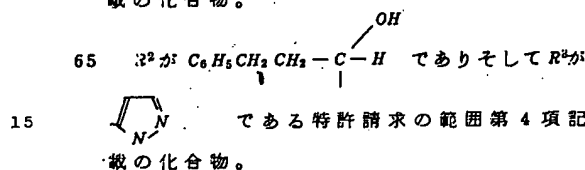
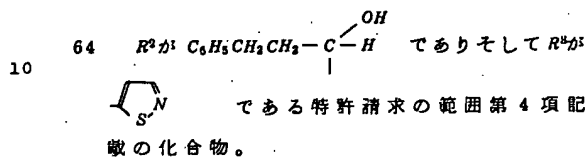
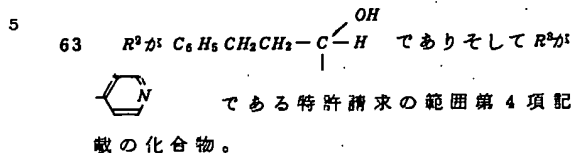
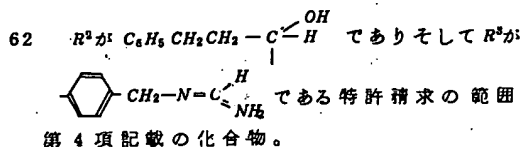
57 R^2 が  でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

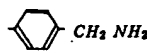
58 R^2 が $C_6H_5CH_2CH_2-C(OH)(H)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

59 R^2 が $C_6H_5CH_2CH_2-C(OH)(H)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

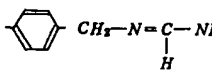
60 R^2 が $C_6H_5CH_2CH_2-C(OH)(H)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

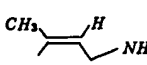
61 R^2 が $C_6H_5CH_2CH_2-C(OH)(H)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。




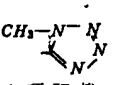
 である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

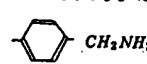
80 R^2 が $CH_3-CH_2-C \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ でありそして R^3 が

5  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

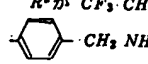
81 R^2 が $CH_3-CH_2-C \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

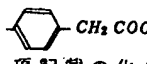
83 R^2 が $CH_3-CH_2-C \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

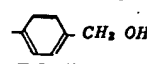
84 R^2 が $CH_3-CH_2-C \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

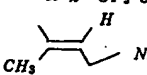
85 R^2 が $CH_3-CH \begin{smallmatrix} OH \\ | \end{smallmatrix}$ であり R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。


86 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 がフェニルである特許請求の範囲第4項記載の化合物。


87 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

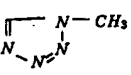
88 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

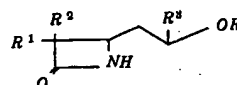
89 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

90 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

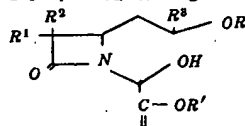
91 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

92 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

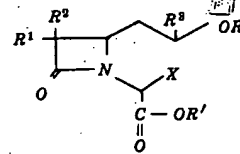
93 R^2 が $CF_3CH(OH)-$ でありそして R^3 が  である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

94 式 

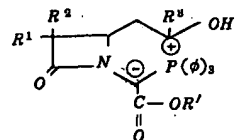
(式中、 R は容易に除去できる保護基である。)の化合物をグリオキシレートエステル(エステル部分は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基 R' である。)で処理せしめて構造式



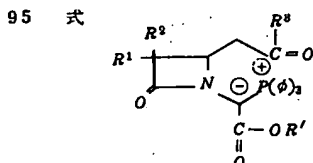
を有する化合物を得、次いでハロゲン化せしめて構造式



(式中 X はハロゲンである。)を有する化合物を得、次でトリフェニルフォスフィン及びおだやかな水性加水分解で処理せしめて



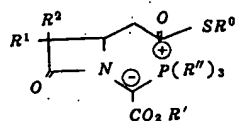
を得、次で酸化剤で処理した後閉鎖せしめることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の化合物の製法。



(式中、 ϕ はフェニルである。 R' は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基である。)の化合物を閉鎖することを特徴とする特許請求の範囲第1項

記載の化合物の製法。

96 構造式

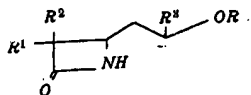


(式中、 R^1 及び R^2 は特許請求の範囲第1項に前述した通りである。 R^0 及び R'' はそれぞれ置換された及び置換されない6～10個の炭素原子を有するアリール、7～16個の炭素原子を有するアルアルキル及び1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されたものである。 R^0 / R'' 上の置換分はニトロ、塩素、臭素、弗素または1～3個の炭素原子を有するアルコキシルから選択されたものである。 R' は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基である。)を有する化合物。

97 R^0 及び R'' がフェニルである特許請求の範囲第96項記載の化合物。

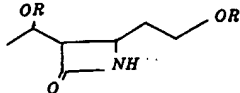
れに対する医薬担体からなる抗生医薬組成物。

102 構造式



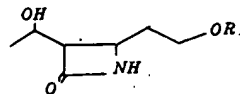
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は特許請求の範囲第1項に説明した通りである。)を有する化合物。

103 構造式



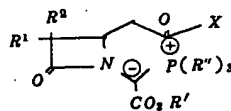
(式中、 R はそれぞれ水素または保護基から選択されたものである。)を有する化合物。

15 104 構造式



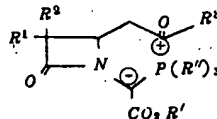
(式中 R は H またはアセチルである。)を有する特許請求の範囲第103項記載の化合物。

98 式



(式中 X はハロゲンである。)の化合物を置換分 R^0 を与えるように計算されたメルカプタン試薬 $R^0S.H$ で処理することを特徴とする特許請求の範囲第96項記載の化合物の製法。

99 特許請求の範囲第96項記載の化合物を置換分 R^0 を与えるように計算された有機金属試薬で処理することを特徴とする式

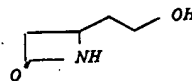


の化合物を製造する方法。

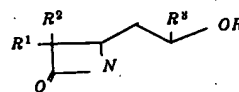
100 特許請求の範囲第1項記載の化合物及びそれに対する医薬担体からなる抗生医薬組成物。

101 単位使用形態にある特許請求の範囲第1項記載の化合物の治療的に有効な量及びそ

105 構造式

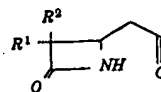


を有する適当に保護された中間体をアルキル化することを特徴とする構造式

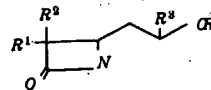


を有する特許請求の範囲第102項記載の化合物の製法。

106 式



を有する化合物を基 R^2 を確立するように計算されたアルキル化剤で処理することを特徴とする構造式



を有する特許請求の範囲第103項記載の化合物の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸及びその6-置換、6,6-ジ置換及び2-置換誘導体に関するものである。これらの化合物は、抗生物質として有用であり



- 式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ水素、置換された及び置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択されたものである。上述した基に関する置換分は、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、アリール

チオ、スルファモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及びカルボキシからなる群から選択されたものである。上述した複素環式部分中の異種原子は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されたものである。

本発明は、また、前記構造式(I)によつて示される本発明の化合物の医薬的に使用しうる塩、エステル及びアミド誘導体に関するものである。

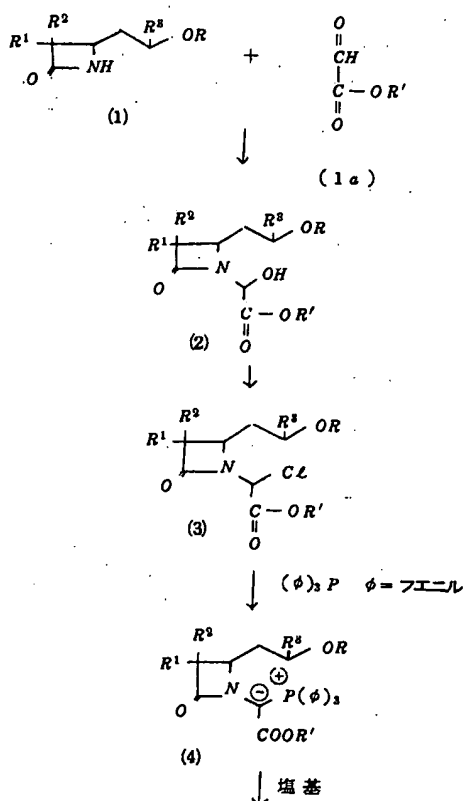
本発明は、また、このような化合物(I)を製造する方法、このような化合物を含有する医薬組成物及び抗菌作用が必要であるときにこのような化合物及び組成物を投与することからなる治療法に関するものである。

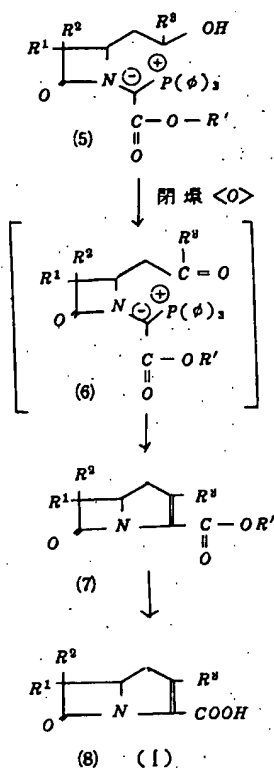
新規な抗生物質が、なお要求されている。不幸にして、連続した広範囲な規模の使用は選択的に病原菌の抵抗性菌株を生ずるために、抗生物質の静的有効性はない。更に、既知の抗生物質は或る型の微生物に対してのみ有効

であるという不利点を有している。従つて、新規な抗生物質に対する研究がつづけられている。

- 本発明の目的は、動物及び人間治療及び生命のない系に有用である新規な級の抗生物質を提供せんとするものである。これらの抗生物質は、S.オーレウス、S.ピオゲネス及びB.サブチリスのようなグラム陽性菌及びE.コリニ、ブゾイドモナス、プロテウス・モルガニ、セラチア及びクレブシエラのようなグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対して活性である。更に、本発明の目的は、このような抗生物質及びその非毒性の医薬的に使用し得る塩を製造する化学的方法、このような抗生物質を含有する医薬組成物並びに抗菌作用が必要であるときにこのような抗生物質及び組成物を投与する治療方法を提供せんとするものである。

- 本発明の化合物(I)は、次の図式によつて有利に製造される。





式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述した通りである。

R 及び R' は容易に除去できる閉鎖基である。 R' は、また、医薬的に使用し得るエステル部分であつてもよい。例えば、閉鎖基 R は、アシル及えは低級アルカノイル、アルアルキルカルボニル例えばアセチル、プロモ- ϵ -ブトキシカルボニル、ベンゾルオキシカルボニル、フォルミル、トリフルオロアセチルなどまたはトリアルキルシリル例えばトリメチルシリルまたは ϵ -ブチルジメチルシリルなどである。代表的な閉鎖基 R' は、置換されたまたは置換されないアルキル、アルアルキル、アルケニルなど例えばベンジル、 p -ニトロベンジル、 o -ニトロベンジル、ピバロイルオキシメチル、プロモ- ϵ -ブチルなどである。

前記反応図式において、適当に置換されたアゼチジノン(1)をベンジルグリオキサレートのようなグリオキサレートエステルと反応せしめて相当する1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)アゼチジノン(2)を形

成させる。反応(1)→(2)は、有利には、約25℃乃至還流温度で2~10時間ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような溶剤中で実施される。溶剤に関しては特に制限はないが、溶剤は反応剤を溶解しそして所望の反応進行に不活性または実質的に不活性であることが必要である。ハロゲン化反応(2)→(3)は、種々な公知のハロゲン化手段の何れかの手段によつて実施し得る。適当な試薬は、 SOCl_2 、 POCl_3 、酸化オキサリルなどを包含する。好適な塩素化手段は、ピリジン、トリエチルアミン、キノリンなどのような塩基の1~2当量(塩化チオニルに関して)の存在下においてテトラヒドロフラン(THF)、エーテル、 CH_2Cl_2 などのような溶剤中において(2)を塩化チオニルで処理することから成る。普通、反応は、-30乃至25℃の温度で0.5~1時間行われる。必要ならば、得られた1-(ベンジルオキシカルボニルクロメチル)-アゼチジノン(3)を後の反応(3)→(4)に使用するために普

通の方法によつて単離する。中間体(4)は、ジメチルフォルムアミド(DMF)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、 THF 、ジメトキシエタン(DME)などのような溶剤中において(3)をフオスフィン例えばトリフェニルフオスフィン、トリブチルフオスフィン、トリエチルフオスフィン、トリス-(2-シアノエチル)フオスフィンなどの1~1.5当量で処理することによつて、(3)から製造される。普通、反応は、-20乃至25℃の温度で0.5~2時間窒素雰囲気下で行われる。反応(4)-(5)は、加水分解または水素添加分解のような普通の公知の脱閉鎖方法によつて達成し得る。脱閉鎖(4)→(5)に対する特に有利な手段は、ナトリウムメトキシドなどのような相当するアルカリ金属アルコキシド0.1~1.4当量の存在下において(4)をメタノール、エタノールなどのような低級アルカノール中で処理することからなるアルコール分解方法による。普通、反応は、0~25℃の温度で0.5~2時

間行われる。閉環反応(5)→(7)は、オキソ中間体(6)を経て進行するそして(5)をジメチルスル
 フオキシド(DMSO)及び酢酸無水物(AC_2O)
 の1:1混合物のような酸化系で処理すること
 5 によつて達成される。他の酸化系は、例え
 ばDMSO中のシクロヘキシルカルボジイミド
 及び CH_2Cl_2 中の $CrO_3 \cdot 2$ (ピリジン)を包含
 する。普通、閉環工程(5)→(7)は、前述した酸
 化系(DMSO/ AC_2O)中で約0~100℃の
 10 温度で0.25~2.4時間行われるまたはベン
 ゼン、トルエン、ジオキサン、キシレンまた
 はDMFのような溶剤中で100~160℃
 (オキソ化合物(6)の単離後)で加熱すること
 によつて行われる。カルボキシル脱閉鎖工程
 15 (7)→(8)は適当な R' 基の加水分解、水素添加ま
 たは光分解のような多数の公知の方法によつ
 て達成される。脱閉鎖用の適当な水素添加触
 媒は、白金金属及びその酸化物例えば炭素上
 の白金などを包含する。水素添加用の適当な
 20 溶剤は、メタノール、ジオキサン/ H_2O 、エタ

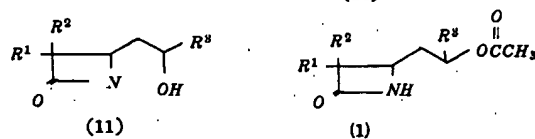
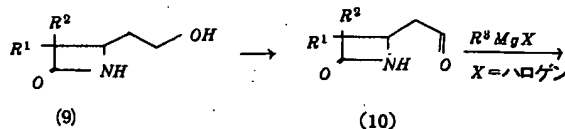
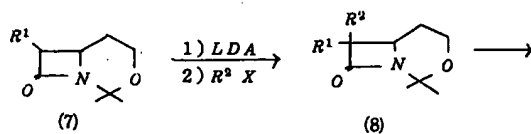
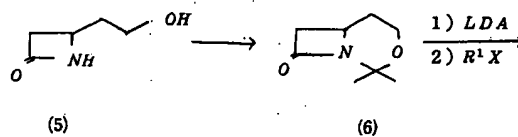
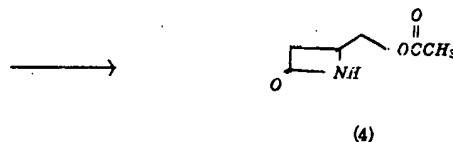
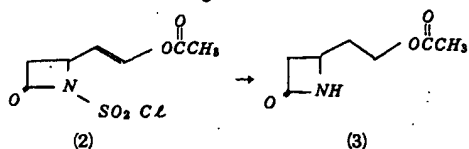
ノール/ H_2O などを包含しそして1~50気
 圧の圧力の水素下で行われる。水素添加は、
 普通、重炭酸ナトリウムなどのような緩和な
 塩基の任意の存在下において約25℃の温度
 で5分乃至4時間行われる。

(1)との反応に使用されるグリオキサレート
 エステル(1a)は、-20乃至25℃で1/2~
 4時間THF、ベンゼンまたは塩化メチレン
 のような溶剤中で過酸素酸または四酢酸鉛の
 ような酸化剤で相当する酒石酸ジエステルを
 酸化することによつて製造される。酒石酸エ
 ステルは、25~70℃で4~48時間DMF
 またはDMSOのような溶剤中で $R'X$ (X は塩
 素、臭素または溴素である。 R' は前述した通
 りである。)と反応せしめることによつてジ
 リチオタータレートまたはジソジオタータレ
 トから製造される前述したように、 R' は医薬
 的に使用できるエステル部分であつてもよい。
 しかしながら、医薬的に使用し得るエステル
 及びアミドは、またチエナマイシンの医薬的

に使用し得るエステル及びアミド並びにその
 製法に関する1976年10月18日出願
 の米国特許出願第733,651号の方法によつて
 式(1)の遊離酸から製造することができる。従
 5 つて、このような医薬的に使用し得る形態及
 びその製造手段に関する説明に対しては、前
 述した特許出願を参照として本明細書に入れ
 る。

置換されたアセチジノン(1)は同時出願の米
 10 国特許出願第743,370号に説明されている。
 該特許出願を(1)及びその製法に関する説明の
 ために参照として本明細書に入れる。次の
 図式は、この出発物質(1)の合成を要約するも
 のである。

(1)の製造



(1)の製造する前記図式において、4-(2-アセトキシビニル)アゼチジン-2-オン(3)は、窒素雰囲気下約-30℃~0℃の温度で無水ジメチルエーテルのような溶剤中においてクロロスルフォニルイソシヤネート及び1-アセトキシブタジエンのようなアシルオキシブタジエンを反応せしめることによつて製造される。反応中間体(2)は加水分解によつて(3)に変換される。4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(4)を与える(3)の還元は、0~25℃の温度でエタノール、酢酸エチルなどのような溶剤中において1~20気圧の水素圧下で白金、パラジウム及びそれらの酸化物のような触媒の存在下で5~1時間水素添加するように普通の手段によつて行われる。4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン(5)は、加水分解によつて(4)から得られる。8-オキソ-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン(6)は、0~40℃の温度で塩化メチ

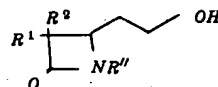
レンのような溶剤中において三弗化硼素エーテレートのような触媒の存在下で1~40分2,2-ジメトキシプロパンで(5)を処理することによつて得られる。このようにする代りに、(5)を三弗化硼素エーテレート及びトリメチルオルトフォルメートで処理して8-オキソ-2-メトキシ-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンを与えることができる。この化合物を(6)→(7)または(8)の方法に従つてモノーまたはジアルキル化することができる。(6)のアルキル化は(7)を与える。普通、(6)を-80℃~0℃の温度でテトラヒドロフラン(THF)、エーテル、ジメトキシエタンなどのような溶剤中においてリチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、フェニルリチウムまたはブチルリチウムなどのような強塩基で処理し、その後 R^1X (R^1 は前述した通りである。 X は塩素または臭素である。)のアルキル化剤(アルキル化剤は、 R^1 -トシレート、 R^1 -メシレートまたはアセトアルデ

ヒドなどのようなアルデヒドまたはケトンであつてもよい。)を加えてモノアルキル化合物(7)を与える。必要ならば、アルキル化方法(6)→(7)を反復することによつてジアルキル化合物(8)を(7)から得ることができる。化合物(9)は、酸加水分解によつて(7)または(8)から得られる。約0~25℃の温度でDMSO、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレンなどのような溶剤中において0.5~12時間DMSO-酢酸無水物、ピリジン・CrO₃、シクロヘキシルカルボジイミド/DMSOなどのような酸化剤で(9)を酸化して(10)を与え、このものをグリニヤール試薬 R^2MgX (R^2 は前述した通りである。 X はハロゲンである。)で処理して(11)を与える。普通、アルキル化反応(10)→(11)はエーテル、THF、ベンゼンなどのような溶剤中で約-78℃~25℃の温度で約0.5~24時間行われる。

所望の開鎖化合物(1)は、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、THFなどのような溶剤中において約-20

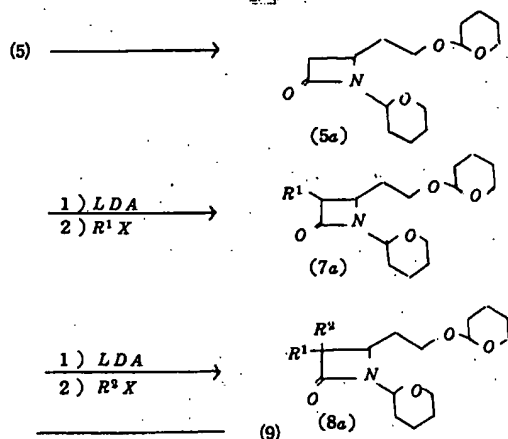
~25℃の温度で約0.5~4時間塩化アセチル、蟻酸酢酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物などのようなアシル化剤で(11)を処理することによつて得られる。出発物質(1)は本発明の方法によつて本発明の化合物を製造する後の反応のために単離することができる。

R^2 の導入[(9)→(10)→(11)]において、環窒素は容易に除去できる閉鎖基 R'' によつて保護することができる。



式中 R'' はアシルまたはトリ有機シリル例えばトリメチルシリル、 ι -ブチルジメチルシリル、トリフルオロアセチル、フォルミルなどである。 R'' の除去は、公知の方法によつて加水分解によつて行い(11)[またはN-閉鎖(1)から(1)]を得ることができる。

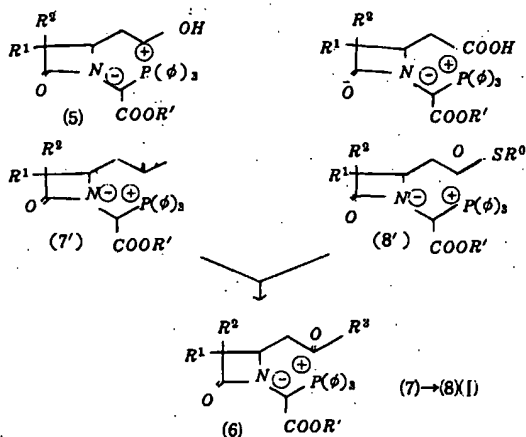
出発物質(1)は、また、次の図式によつて製造することができる。



記号はすべて前述した通りである。

反応(5)→(5a)は、*P*-トルエンスルホン酸、過塩素酸などの存在下において*P*-ジオキサン、ベンゼンなどのような溶剤中において約0~30℃の温度で(5)を2, 3-ジヒドロピランで処理することによつて達成される。中間体(5a)は、単離して前述した反応(6)→(7)→(8)に類似した方法によつてアルキル化して(7a)及び(8a)を得ることができる。中間体(9)はおだやかな酸加水分解によつて

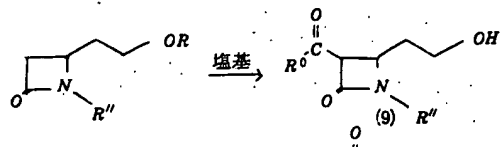
ることができる。



上記図式において、化合物(5)は R^2 が水素である以外は最初に説明した反応図式に示したものと同一である。この化合物(5)を酸化して(6')を得る。アセトン、水性THF、水性ジオキサンなどのような溶剤中において0~25℃の温度範囲で10分~24時間ジヨ

(7a)または(8a)から得られる。

最後に、中間体(9)は次の反応によつて分子内アシル化(internal acylation)により前述した図式の後の反応に対して有利に製造し得るということを知らねばならない。



式中、 R はアシルである。 $R^0C=O$ は R^1 である。 R^0 は例えば低級アルキル、アシルなどである。普通、前記反応は、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのような強塩基1~2当量の存在下においてテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタンなどのような溶剤中において-78~25℃の温度で0.5~24時間行われる。

(I)の全合成において2-置換分 R^2 を確立する他の方法は、次の反応図式によつて説明す

ンズ試薬、 $KMnO_4$ 、 Ag_2O などのような種々な酸化系を使用して実施することができる。酸化(5)→(6')の好適な条件はアセトンなどのような溶剤中において0~25℃の温度で10分~0.5時間(5)をジヨーンズ試薬で処理することからなる。(6')の塩素化は(7)を与える。普通、塩素化は、 CH_2Cl_2 、THF、 Et_2O 、 $CHCl_3$ 、 C_6H_6 などのような溶剤中において-20~25℃の温度で1/2~24時間(6')を塩化オキサリル、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ などのような塩素化剤で処理することによつて達成される。 CH_2Cl_2 、 Et_2O 、THF、 C_6H_6 などのような溶剤中において0~25℃の温度で0.5~3時間(7)をフェニルメルカプタン、ブチルメルカプタン、エチルメルカプタン、*P*-ニトロフェニルメルカプタンなどのようなメルカプタン R^0SH で処理して(8')を得る。このようにする代りに、(7')を直接(6)それから(7)及び(8)に変換することができる。(6)への(8')または(7')の変換は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど

のような溶剤中において $-78 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で10分～2時間 $(R^3)_2\text{CuLi}$ または $(R^3)_2\text{CuMgX}$ (R^3 は前述した通りである。)〔化合物(8)の最終2-置換分は(I)におけるように知られている。〕で処理することによつて達成される。前述した化合物(6)は最初に示した全反応図式における化合物(6)と同一であること並びに(6) - (7)→(8)(I)の変換は前述した通りであることは理解されるであろう。

本発明の一般的説明(I)において、置換分 R^1 、 R^2 及び R^3 は、好適には、水素、置換された及び置換されない直鎖状及び有枝鎖状の1～10個の炭素原子を有する低級アルキル、2～10個の炭素原子を有するアルケニル及びアルキニル、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル、シクロアルキル部分が3～6個の炭素原子を有しそしてアルキル部分が1～10個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～6個の炭素原子を有しそしてシクロアルキル部分が3～6個の炭

6個の炭素原子を有する低級アルキルまたは6～10個の炭素原子のアリールである。)からなる群から選択されたものである。

特に好適な級の化合物は、 R^1 、 R^2 及び R^3 がすべて水素である化合物並びに R^1 または R^2 が水素であり、 R^3 が置換された及び置換されない1～6個の炭素原子を有する低級アルキル、2～6個の炭素原子を有するアルケニル及びフェニルからなる群から選択されたものでありそして R^1 が α -置換アルキル(α -置換分はヒドロキシル、アミノまたはメルカプトである。アルキル部分は直鎖状または有枝鎖状でそして1～6個の炭素原子を有す。)である化合物である。前述した好適な基に関する置換分はヒドロキシル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フェニル、メルカプト、カルボキシル、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ及び低級アルコキシル(低級アルキルチオ及び低級アルコキシルのアルキル部分は1～6個の炭素原子を有す。)からなる群から

炭素原子を有するアルキルシクロアルキル、フェニル及びナフチルのようなアリール、ベンジル、フェネチルなどのようなアルアルキル、異種原子の1個またはそれ以上が酸素、窒素または硫黄から選択されたものである5～10個の環原子を有するモノー及びジ環状構造を有するヘテロシクリル(飽和及び不飽和)例えばチオフェン、イミダゾリル、テトラゾリル及びフリルなど、上述したヘテロシクリル部分を有しそしてアルキル部分が1～10個の炭素原子を有するヘテロシクリルアルキルからなる群から選択されたものである。前述した基に関する置換分は、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、塩素、臭素、弗素、1～6個の炭素原子を有する低級アルコキシ、メルカプト、トリフルオロメチルのような過ハロ低級アルキル、低級アルキルチオ、グアニジノ、アミジノ、スルファモイル及び N -置換されたスルファモイル、アミジノ及びグアニジノ〔 N -置換分は1～

選択されたものである。

保護基として使用される好適なエステルは、 R' がベンジル、 p -ニトロベンジル、 o -ニトロベンジル、 i -ブチル、ブromo- i -ブチル、 i -ブチル-ジメチルシリル、トリメチルシリル、トリクロロエチルである化合物または R' がビバリルオキシメチル、アリル、メタクリル、(2-メチルチオ)-エチルまたは3-ブテン-1-イルを示す化合物である。

本発明の生成物(I)は、無機及び有機塩基と広範囲な種々な薬理学的に使用し得る塩を形成する。これらは、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩から誘導される金属塩及び第1級、第2級または第3級アミン例えばモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、低級アルカノールアミン、ジ-低級アルカノールアミン、低級アルキレンジアミン、 N 、 N -ジアルアルキル低級アルキレン

ジアミン、アルアルキルアミン、アミノ置換低級アルカノール、*N*、*N*-ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノール、アミノ、ポリアミノ及びグアニジノ置換低級アルカン酸及び窒素含有複素環式アミンから誘導される塩を包含する。代表的な例は、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モスフォリン、キニン、リジン、プロタミン、アルギニン、プロカイン、エタノールアミン、モルフィン、ベンジルアミン、エチレンジアミン、*N*、*N'*-ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ジメチルアミノエタノール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、テオフィリン、*N*-メチルグルカミンなどから誘導された塩を包含する。

式(I)の成る化合物において側鎖 R^1 、 R^2 及び R^3 上に結合しているアミノ基の塩もまた企図

ミン及び金属塩特にアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩は、有用な殺菌剤であつて歯科及び医科装置から感受性病原菌を除去するために、微生物を分離するために及び人間及び動物の治療的使用に対して使用することができる。この後者の目的に対して、当該技術において知られておりそしてペニシリン及びセファロスポリンの投与に対して知られている塩のような無機及び有機塩基との薬理学的に使用し得る塩を利用し得る。例えば、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩並びに第1級、第2級及び第3級アミン塩のような塩をこの目的に対して使用することができる。当該技術によく知られている方法によつて、これらの塩を医薬的に使用し得る液体及び固体ベヒクルと合して、ビル、錠剤、カプセル、座剤、シロップ、エリキサーなどのような適当な使用単位形態を形成せしめることができる。

本発明の新規な化合物は、種々なグラム-陽性及びグラム-陰性菌に対して活性な価値

される。このような医薬的に使用される酸付加塩は HCl 、 HBr 、く、酢酸、酒石酸などのような有機及び無機塩から誘導される。

塩は、水酸化ナトリウム1当量を生成物(I)の1当量で処理することによつて得られるモノ-ナトリウム塩のようなモノ-塩であり得る。塩はジ-塩であつてもよい。このような塩は、水酸化カルシウムのような2価の陽イオンを有する塩基の1当量を生成物(I)の1当量で処理することによつて得ることができる。本発明の塩は、薬理学的に使用し得る非毒性の誘導体であつて、これらは適当な単位使用形態における活性成分として使用することができる。また、これらは、他の薬剤と合して広い活性スペクトルを有する組成物を与えることができる。

本発明の新規な1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸は種々なグラム-陽性及びグラム-陰性病原菌に対して活性な価値ある抗菌物質である。このように遊離酸及びそのア

ある抗生物質であるそして従つて人間及び家畜医薬として利用し得ることが判つた。それ故に、本発明の化合物は、グラム-陽性及びグラム-陰性菌例えば スタフィロコッカス・オーレウス、エシエリヒア・コリイ、クレブシエラ・ブノイモニー、バチルス・サブチリス、サルモネラ・チフオサ、ブソイドモナス 及び バクテリウム・プロテウス などによる感染を治療する抗菌薬剤として使用することができる。本発明の抗菌剤は、更に、動物飼料に対する添加剤として、食品の防腐剤として及び殺菌剤として利用することができる。例えば、医科及び歯科装置上の有害な菌の生長を破壊及び阻止するために工業的使用例えば水を基にしたペイント及びペーパー・ミルの白水中の殺菌剤として有害な菌の生長を阻止するために本発明の抗菌剤を溶液1ミリオン部当り抗生物質の0.1~100部の範囲の濃度の水性組成物として使用することができる。

本発明の生成物は、種々な医薬製剤中の活

性成分として単独でまたは組合せて使用することができる。これらの抗生物質及び相当する塩をカプセル、錠剤、粉末、液状溶液、懸濁液またはエリキサーに使用することができる。

これらの化合物は、経口的に、静脈的にまたは筋肉内に投与することができる。

組成物は、好適には、胃-腸管による吸収に対して適当した形態になし得る。経口投与に対する錠剤及びカプセルは単位使用形態になし得るそして結合剤例えばシロツブ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴムまたはポリビニールピロリドン、充填剤例えばラクチーズ、糖類、玉蜀黍澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉または湿潤剤例えば硫酸ラウリルナトリウムのような普通の賦形剤を含有する。錠剤は、当該技術においてよく知られている方法によつて被覆することが

できる。経口的液状製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロツブ、エリキサーなどの形態になし得るまたは使用前に水または他の適当なベヒクルで再構成される乾燥製品として提供することができる。このような液状製剤は、懸濁剤例えばイソビトール、シロツブ、メチルセルローズ、グルコース/糖シロツブ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素添加可食油例えばアーモンド油、分搾椰子油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール、防腐剤例えばメチルまたはプロピル *p*-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸のような普通の添加剤を含有する。座剤は普通の座剤ベース例えばココア・バターまたは他のグリセライドを含有する。

注射用の組成物は、アンプルまたは防腐剤を添加した多使用容器の単位使用形態で与え

得る。組成物は、油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態になし得るそして懸濁剤、安定剤及び（または）分散剤のような処方剤を含有する。このようにする代りに、活性成分は適当なベヒクル例えば殺菌した発熱性物質を含有していない水で使用前に再構成される粉末形態になし得る。

組成物は、また、はな及びのどの粘膜または気管支組織を通して吸収される適当な形態に製造されるそしてこれは有利には粉末または液状スプレーまたは吸入剤、ロゼンジ、のど塗布剤などの形態になし得る。目または耳に対する投与については、液状または半固体形態の個々のカプセルとして与え得るまたは滴下剤などとして使用し得る。代表的な使用は、軟膏、クリーム、ローション、ペイント、粉末などのようそ疎水性または親水性ベース中で処方される。

また、担体以外に、本発明の組成物は、安

定剤、結合剤、酸化防止剤、防腐剤、潤滑剤、懸濁剤、粘稠剤または風味料などのような他の成分を含有し得る。更に、より広い抗菌活性のスペクトルを与えるために組成物中に他の活性成分を含有せしめることもできる。

家畜医薬に対しては、組成物は、例えば長時間にわたつて作用するまたは急速に活性成分を放出する乳腺内製剤として処方することができる。

投与される量は、大部分、処理される被処理者の状態及び宿主の重量、投与の方法及び頻度、一般的な感染に対して好適である非経口的投与方法及び腸感染に対する経口的投与方法などによつてきまつてくる。一般に、1日当りの経口的使用量は、被処理者の体重1kg当り活性成分約15~600mgからなる。これらは1日当り1回またはそれ以上の使用によつて投与される。成人に対する好適な1日当りの使用量は、体重1kg当り活性成分約80~120mgの範囲にある。

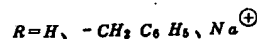
本発明の組成物は、例えば固体または液体の経口的に摂取できる使用形態のような幾つかの単位使用形態で投与することができる。単位使用の液体または固体の組成物は、活性物質0.1%~99%を含有し得る。好適な範囲は、約10~60%である。この組成物は、一般に活性成分15~1500mgを含有する。しかしながら、一般に、約250~1000mgの範囲の使用量を使用することが好適である。非経口的投与においては、単位使用は、普通、僅かに酸性とした殺菌水溶液または溶解するように企図された可溶性粉末中の純粋な化合物である。

以下の例は本発明の生成物、製法、組成物または治療方法を説明するためのものであつて限定するために示すものではない。反応温度はすべて℃である。

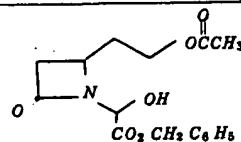
例 1

1-カルバ-2-ペネム-カルボン酸及びそのベンジルエステル及びナトリウム塩の製造

2gを含有するジエーン-スターク水分離器及び滴下漏斗を具備した3頸フラスコ中のベンゼン(80ml)に溶解する。溶液を CaH_2 がもはや反応を示さなくなるまで還流する。前述したベンジルグリオキザレート及びその水化物をベンゼン(80ml)に溶解しそしてアセチジノンの還流溶液に1時間にわたつて滴加し次に反応混合物を更に3時間還流する。反応混合物を冷却し次に濾過する。濾液を蒸発し次に残留物をメタノール1%を含有する25%酢酸エチル/ベンゼンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して生成物1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノン1.85gを得る。IR/ μ : 2.8(OH), 5.7(ブロード、 β -ラクタムエステルカルボニル)。NMR δ : 2.0s(CH_2-C), 2.01m($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.4~3.4m($\text{C}-2\text{H}$), 3.7m($\text{C}-3\text{H}$), 4.05g($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 5.24s($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$), 7.33s(C_6H_5)。

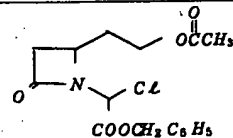


工程 A: 1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノン



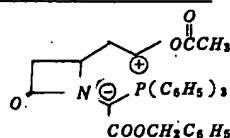
ジベンジルタータレート2.0gをテトラヒドロフラン(THF)8mlに溶解し次に N_2 下におく。THF(80ml)に溶解した過沃素酸1.7gを一度に加え次に反応混合物を25℃で30分はげしく攪拌する。得られた溶液を濾過し、濾液を蒸発し、残留物をベンゼン(50ml)に入れ、再び濾過し次に蒸発して水化物と混合したベンジルグリオキザレートを得る。4-(2-アセトキシエチル)アセチジノン1.0gを水をつかまいるための C_6H_5

工程 B: 1-(ベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノン



1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノン(1.8g)を N_2 下でTHF30ml中に溶解し次に-20℃に冷却する。ピリジン0.45mlを加え次に塩化チオニル(THF4ml中0.390ml)を2分にわたつて滴加する。反応混合物を-20℃で5分攪拌する。冷却浴を除きそして反応混合物を更に25分攪拌する。反応混合物をベンゼン30mlでうすめ次に濾過する。濾液を5℃で減圧蒸発する。残留物は1-(ベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノンである。これを直接次の反応に使用する。

工程 C : 1 - (ベンジルオキシカルボニルメ
チレントリフェニルフォスホラニ
ル) - 4 - (2 - アセトキシエチル)
- 2 - アゼチジノン



工程 B からの 1 - (ベンジルオキシカルボ
ニルクロロメチル) - 4 - (2 - アセトキシ
エチル) - 2 - アゼチジノン (1.8 g) をジ
メチルフォルムアミド (DMF) (20 ml)
に溶解し次にトリフェニルフォスフィン

(1.47 g で処理する。反応混合物を N_2 下
25℃で1時間攪拌する。DMF を減圧下で
除去し次に残留物を CH_2Cl_2 中に入れそして pH
7 磷酸塩緩衝液で洗滌する。 CH_2Cl_2 溶液を乾
燥蒸発して粗生成物を得る。溶離剤として酢
酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマト
グラフィー処理して 1 - (ベンジルオキシカ
ルボニルメチレントリフェニルフォスホラ
ニル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - ア
ゼチジノン (2.9 g) を得る。

間攪拌する。大部分のメタノールを減圧除去
する。残留物を CH_2Cl_2 150 ml に入れそし
て pH 7 の緩衝液で1回洗滌し、次に乾燥蒸発す
る。残留物を溶離剤として酢酸エチル中の 5
% メタノールを使用してシリカゲル上でクロ
マトグラフィー処理して 1 - (ベンジルオキシ
カルボニルメチレントリフェニルフォスフ
オラニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 2 - アゼチジノン 2.4 g を得る。

I R. μ : 2.9(OH)、5.72(β - ラクタム)、
6.1(エステルカルボニル)。

工程 E : ベンジル - 1 - カルバ - 2 - ペネム
- 3 - カルボキシレート



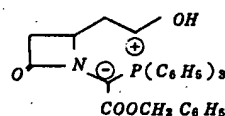
工程 D からの 1 - (ベンジルオキシカルボ
ニルメチレントリフェニルフォスホラニル)
- 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼ
チジノン (0.546 g) をジメチルスルフォキ
シド (DMSO) 1.0 ml に溶解し次に酢酸無水物

ニル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 -
アゼチジノン 2.9 g を得る。

I R. μ : 5.7 (β - ラクタム、アセトキシ
エステル)、6.1 (ベンジルエス
テル)。

NMR. δ : 1.95 ($CH_3-C=O$)、4.74 及び 5.06
($C_6H_5CH_2O$)。

工程 D : 1 - (ベンジルオキシカルボニルメ
チルトリフェニルフォスホラニル)
- 4 - (2 - ヒドロキシエチル) -
2 - アゼチジノン



工程 C からの 1 - (ベンジルオキシカリボ
ニルメチレントリフェニルフォスホラニル)
- 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼ
チジノン (2.9 g) をメタノール (100 ml)
に溶解し次にナトリウムメトキシド 0.300 g
で処理する。反応混合物を N_2 下 25℃で1時

間攪拌する。大部分のメタノールを減圧除去
する。残留物を CH_2Cl_2 150 ml に入れそし
て pH 7 の緩衝液で1回洗滌し、次に乾燥蒸発す
る。残留物を溶離剤として酢酸エチル中の 5
% メタノールを使用してシリカゲル上でクロ
マトグラフィー処理して 1 - (ベンジルオキシ
カルボニルメチレントリフェニルフォスフ
オラニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 2 - アゼチジノン 2.4 g を得る。

UV. λ_{max} (H_2O /ジオキサン) 269, $E=5500$ 。

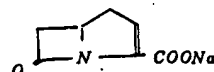
M. S. M^+ 243

I R. μ : 5.59 (β - ラクタム)、5.78(エ
ステル)、6.19 ($C=C$)。

NMR. δ : 7.3 (C_6H_5)、6.36($C-2H$)、5.2 ($C_6H_5CH_2O$)

4.2m($C-5H$)、2.5~3.7m($C-6H$)、
 $C-1H$)。

工程 F : ナトリウム 1 - カルバ - 2 - ペネ
ム - 3 - カルボキシレート



工程 E からのベンジル 1 - カルバ - 2 - ベネム - 3 - カルボキシレート (0.010 g) をジオキサン 1 ml に溶解し、 H_2O 1 ml 及び pH 7 の 0.5 モル 磷酸塩緩衝液 0.01 ml で処理し、
 5 10% Pd/C 触媒 0.002 g を加え次に反応混合物を 40 封度の H_2 下で 7 分還元する。触媒を濾去し次に水で洗滌する。濾液及び洗液を CH_2Cl_2 で抽出し次に水性相を濃縮し次に凍結乾燥してナトリウム 1 - カルバ - 2 - ベネム - 3 - カルボキシレートを得る。U. V. λ_{max} 262 nm。

例 1 a

ジ - O - ニトロベンジルタータレートの製造

酒石酸 (15.0 g、0.1 モル) を水 40 ml に溶解し次に水酸化リチウム (8.4 g、0.2 モル) で処理する。得られた溶液を減圧蒸発して少容量となし次に残留物を P - ジオキサンで処理する。得られた沈殿を濾過し次に真空乾燥してジ - リチウムタータレート (17.7 g) を
 15 20 得る。

ジ - リチウムタータレート (9.46 g、0.0585 モル) を DMF 200 ml に懸濁し次に塩化 O - ニトロベンジル (20 g、0.117 モル) 及び沃化ナトリウム (7.5 g、0.117 モル) で処理する。混合物を N_2 下 65°C で $2\frac{1}{2}$ 日攪拌する。

溶剤を真空除去し次に得られたペーストを水及びチオ硫酸ナトリウム (5 g) で処理する。得られた固体を濾過し次に乾燥してジ - O - ニトロベンジルタータレート (17.0 g、0.040 モル、69%、融点 128°C) を得る。

NMR(DMSO) δ : 4.8d (j=7, H-C-OH)、5.23d

(j=7, H-C-OH)、

5.7s (O-CH₂-C₆H₄-NO₂)、7.73

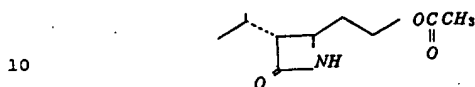
及び 8.2 m (芳香族 H)。

P - ニトロベンジルブロマイド、ベンジルブロマイド、ビバロイルオキシメチルクロライドのような R'X (式中 X = Cl、Br または I) によるジ - リチウム塩の同様な処理は、ジ - P - ニトロベンジルタータレート、ジベンジ

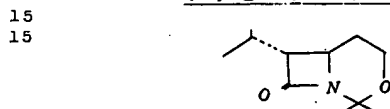
ルタータレート、ジビバロイルオキシメチルタータレートのような酒石酸の担当するジ - エステルを与える。これらは、例 1 のジ - ベンジルタータレートに代るべきものとして使用することができる。

例 2

トランス - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンの製造



工程 A: 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α - イソプロピル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタン



THF 20 ml を N_2 下におき、ジイソプロピルアミン 1.54 ml で処理し次に -78°C に冷却する。ヘキサン 5.6 ml 中の n - ブチルリチ

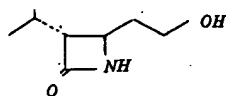
ウム 1.97 M の溶液を 5 分にわたって滴加する。反応混合物を -78°C で 10 分攪拌し次に THF 15 ml 中の 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタン 1.55 g で 5 分にわたって滴加処理する。更に 10 分後に、ヘキサメチルフオスフォルアミド 1.97 ml を加える。混合物を更に 10 分攪拌し、次に沃化イソプロピル 2 ml で処理する。反応混合物を -78°C で 15 分攪拌し、次に 25°C に加温し次に 15 分攪拌する。反応混合物を EtOAc でうすめ、pH 7 の 磷酸塩緩衝液で 1 回洗滌し次に乾燥蒸発する。残留物を溶離剤として 2.5% EtOAc/ C_6H_6 を使用するシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α - イソプロピル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタンを得る。

IR. μ : 5.7 (β - ラクトム)。

NMR δ : 0.96d、1.06d (CH₃-C-H)、1.4s、
 CH₃

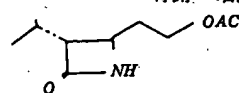
1.76s(ゲムジメチル)、1.9m(C-5H)、2.59d, d(C-7H)、3.33m(C-6H)、3.83d, d(C-4H)。

工程 B : トランス-3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン



8-オキシノ-2, 2-ジメチル-7α-イソプロピル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン1.0gを酢酸8mlに溶解し次にH₂O 2mlを加える。混合物を65℃で1.25時間加熱する。酢酸及びH₂Oを減圧下で除去し次に残留物をC₆H₆に入れ次に蒸発して3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジノンを得る。

工程 C : トランス-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン



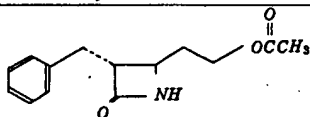
特開 昭53- 87390 (19)

工程 B からのトランス-3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンをCH₂Cl₂ 10 mlにとかし次に0℃に冷却する。ピリジン0.75mlを加え次に塩化アセチル0.392mlを滴加する。混合物を0℃で15分それから25℃で更に15分攪拌する。反応混合物を蒸発乾燥する。残留物を溶離剤として50% EtOAc/C₆H₆を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-アゼチジノン0.652gを得る。

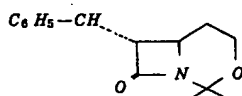
IRμ : 5.7(ブロード β-ラクタム-エステルカルボニル)、3.5NH
NMR δ : 1.0d、1.1d (CH₃>CH)、2.0m (CH₃>CH 及び CH₂-CH₂-OAC)、2.63d(C-3H)、3.43t, d(C-4H)、4.13t(CH₂-OAC)、7.03(NH)。

例 3

トランス-3-ベンジル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



工程 A : 8-オキシノ-2, 2-ジメチル-7α-ベンジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン



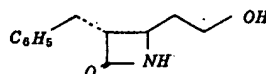
沃化イソプロピルの代りに臭化ベンジルを使用しそして8-オキシノ-3-オキサ-2, 2-ジメチル-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンから8-オキシノ-3-オキサ-2, 2-ジメチル-7α-イソプロピル-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンを製造することについて前述した方法によつて、8-オキシノ-2, 2-ジメチル-7α-ベンジル-3-

オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンが得られる。

IRμ : 5.73 (β-ラクタム)。

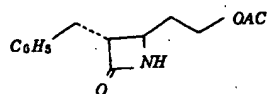
NMR δ : 1.33s、1.75s(ゲムジメチル)、1.74m(C-5H)、3.0d, d(C₆H₅-CH₂)、3.73d, d(C-2H)、7.25s(C₆H₅)。

工程 B : トランス-3-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン



8-オキシノ-2, 2-ジメチル-7α-ベンジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン(1.0g)を酢酸8ml及びH₂O 2mlに溶解し次に65℃で1.25時間加熱する。酢酸及びH₂Oを減圧除去し次に残留物をC₆H₆に入れ次に蒸発してトランス-3-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

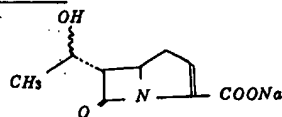
工程 C : トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン



トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンをトランス - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンのアセチル化に対して説明したようにアセチル化してトランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。

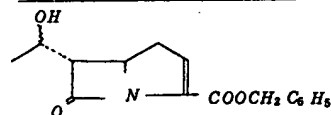
例 4

ナトリウム 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート



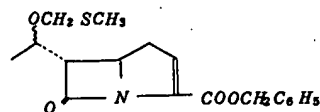
2.85m(C-1H)、3.4m(C-6H)、4.2m(C-5H)、5.25s(C₆H₅CH₂)、6.45t(C-2H)、7.35t(C₆H₅)。

工程 B : ベンジル 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート



ベンジル 6 α - (1 - メチルチオメチレンオキシ) - エチル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート (0.100 g) をアセトニトリル 4 ml 及び水 1 ml にとかす。塩化第二水銀 1.5 当量を加えそして混合物を 25℃ で 4 時間攪拌する。反応混合物をセライトを、通して濾過し次に EtOAc で洗滌する。濾液及び洗液を塩化アンモニウムの溶液で洗滌し次に乾燥蒸発する。残留物を分離用 TLC (50% EtOAc / C₆H₆、シリカゲル) によつて精製してベンジル - 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 -

工程 A : ベンジル 6 α - (1 - メチルチオメチレンオキシ) エチル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート



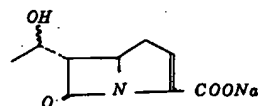
トランス - 3 - イソプロピル - 1 - カルバ - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンをベンジル - 6 α - イソプロピル - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートに変換することについて前述した方法によつて、トランス - 3 - (1 - メチレンオキシ) エチル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンからベンジル - 6 α - (1 - メチルチオメチレンオキシ) エチル - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを得る。

IR. μ : 5.6 (β - ラクトム)、5.79 (エステル)、6.2 (C = C)。

NMR δ : 1.33d (CH₃-CH)、2.17s (CH₃S)、

ペネム - 3 - カルボキシレートを得る。

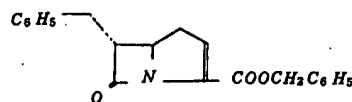
工程 C : ナトリウム 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート



ベンジル 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを例 1 の工程 F に説明した方法を使用して水素添加せしめてナトリウム 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを得る。

例 5

ベンジル - 6 α - ベンジル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート



トランス-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンベンジル-6 α -イソプロピル-2-ペネム-3-カルボキシレートに変換することについて説明した方法によつて、トランス-3-ベンジル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンからベンジル-6 α -ベンジル-2-ペネム-3-カルボキシレートが得られる。

IR μ : 5.59 (β -ラクタム)、5.79(エステル)、6.19 (C=C)。

NMR δ : 2.73m(C-1H)、3.2d, d(C₆H₅-CH₂C)、3.5m(C-6H)、4.05t, d(C-5H)、5.26s(C₆H₅CH₂-O)、6.4t(C-2H)、7.26s及び7.36s(C₆H₅)。

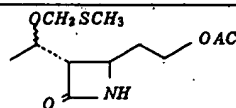
ナトリウム-6 α -ベンジル-2-ペネム-カルボキシレート

例1の工程Fに説明した方法を使用してベンジル-6 α -ベンジル-2-ペネム-3-カルボキシレートを水素添加せしめてナトリ

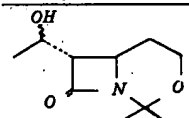
ウム6 α -ベンジル-2-ペネム-3-カルボキシレートを得る。

例6

トランス-3-(1-メチルチオメチレンオキシ)-エチル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



工程A: 8-オキソ-2,2-ジメチル-7 α -(1-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン



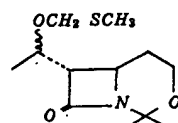
8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7 α -イソプロピル-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタンの製造において説明したようにして、8-オキソ-3-オキサ-

2,2-ジメチル-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタンのリチウムエレートを製造する。このエレートを-78℃で過剰のアセトアルデヒドで処理し次に反応混合物を25℃に加熱し次に15分攪拌する。前述したように処理して8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7 α -(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタンを得る。

IR μ : 2.9(OH)、5.73(ブロード β -ラクタム)。

NMR δ : 1.29d(CH₃-CH-)、1.41~1.75s(ゲムジメチル)、1.85m(C-5H)、2.85m(C-7H)、3.85d, d(C-4H)、4.1m(CH₃-CH-O)、3.6m(C-6H)。

工程B: 8-オキソ-2,2-ジメチル-7 α -(1-メチルチオメチレンオキシ)-エチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタン

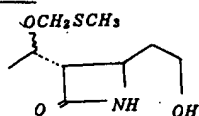


8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7 α -(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタン(1.04g)をN₂下でDMF 5mlに溶解し次に水素化ナトリウム(0.330g、鉱油中57%、1.5当量)で処理する。反応混合物を1時間攪拌する。クロロメチルメチルスルフィド(0.964ml、2当量)を加え次に反応混合物を更に2時間攪拌する。酢酸(0.5ml)を加えて過剰の水素化ナトリウムを分解し次に反応混合物を40℃以下で減圧蒸発乾燥する。残留物をCH₂Cl₂に入れ、水で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物をクロマトグラフィー処理して8-オキソ-2,2-ジメチル-7 α -(1-メチルチオメチレンオキシ)-エチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタン(0.275g)及び回収出発物質(0.435g)を得る。

$I R. \mu$: 5.7 (β -ラクダム)。

$NMR. \delta$: 1.25d ($\underline{CH_3-CH-}$)、1.42 及び 1.73s
(ゲムジメチル)、2.16s ($\underline{CH_3-S}$)、
1.85m ($C-5H$)、2.85m ($C-7H$)、3.83
d, d ($C-4H$)、4.1m ($\underline{CH_2-CH-}$)、
4.8d, d ($O-\underline{CH_2-S}$)、3.6m ($C-6H$)。

工程 C : トランス-3-(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アセチジノン



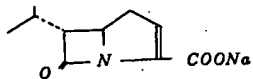
8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7 α -(1-メチルチオメチレンオキシ)-エチル-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタン(0.460g)を酢酸8ml及び H_2O 2mlに溶解し次に25℃で48時間放置する。酢酸及び H_2O を減圧下で除去する。残留物を分離用TLCによつて精製してトランス-3-

μ -エステルカルボキシル)。

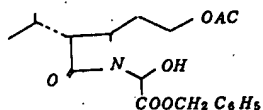
$NMR. \delta$: 1.3d ($\underline{CH_3-CH-}$)、1.8m ($\underline{CH_2-CH_2-O}$
 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$), 2.06s ($\underline{CH_3-C}$), 2.16s ($\underline{CH_3S-}$)、
3.0m ($C-3H$)、4.16t ($\underline{CH_2-OC}$),
4.7d, d ($O-\underline{CH_2-S}$)。

例 7

ナトリウム-6 α -イソプロピル-1-カルバ-2-ベネム-カルボキシレートの製造

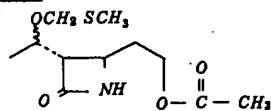


工程 A : トランス-1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン



(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

工程 D : トランス-3-(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン



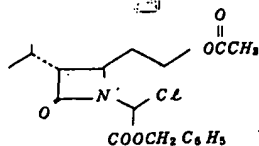
トランス-3-(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを、トランス-3-(イソプロピル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造において説明したようにアセチル化してトランス-3-(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

$I R. \mu$: 3.0NH、5.7 (ブロード β -ラクタ

ベンジルグリオキサレートを用い工程 A に説明したようにジベンジルタータレート 0.390g から製造し、 C_6H_6 30ml に溶解し次に C_6H_6 1g を含有するジエーン-スターク水分離器を使用して2時間還流する。トランス-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(0.214g)を加え、混合物を8時間還流し、冷却し、戸過し次に蒸発する。残留物を分離用TLCによつて精製してトランス-1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(0.395g)を得る。

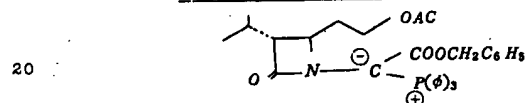
$I R. \mu$: 2.9(OH)、5.7 (ブロード β -ラクタム-エステルカルボニル)。

工程 B : トランス-1-(ベンジルオキシカルボニルクロメチル)-3-イソプロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン

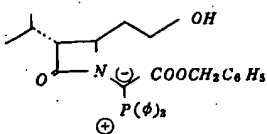


トランス-1-(ベンジルオキシカルボニ
5 ヒドロキシメチル)-3-イソプロピル-4-
-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジ
ノン(0.395 g)を例1の工程Bの方法によ
つてピリジン(0.094 ml)及び SOCl₂(0.084
ml)で処理してトランス-1-(ベンジルオ
10 キシカルボニルクロロメチル)-3-イソ
プロピル-4-(2-アセトキシエチル)-2-
アゼチジノンを得る。これを直接に次の反
応に使用する。

15 工程C: トランス-1-(ベンジルオキシカ
ルボニルメチレントリフェニルフォ
スホラニル)-3-イソプロピル
-4-(2-アセトキシエチル)-
2-アゼチジノン



20



5 前記実験からのトランス-1-(ベンジ
ルオキシカルボニルメチレントリフェニルフォ
スホラニル)-3-イソプロピル-4-
(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジ
ノンを、例1の工程Dの方法を使用して加水
10 分解せしめてトランス-1-(ベンジルオキ
シカルボニルメチレントリフェニルフォ
スホラニル)-3-イソプロピル-4-(2-ヒ
ドロキシエチル)-2-アゼチジノン(0.276
g)を得る。

15 工程E: ベンジル-6α-イソプロピル-2-
-ペネム-3-カルボキシレート



20

トランス-1-(ベンジルオキシカルボ
ニルクロロメチル)-3-イソプロピル-4-
(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジ
ノンを例1の工程Eの方法によつてトリフェ
ニルフォスフィン0.296 gで処理してトランス
-1-(ベンジルオキシカルボニルメチレン
トリフェニルフォスホラニル)-3-イ
20 プロピル-4-(2-アセトキシエチル)-
2-アゼチジノンを得る。

NMR, δ: 0.9m($\frac{CH_3}{CH_2}$ > CH), 1.9m($\frac{CH_2}{CH_2}$ - CH -
OAC), 1.98s($\frac{CH_3}{CH_2}$ C), 2.63d, d
(C-3H), 3.46m(C-4H), 4.03g
(CH₂-O-AC), 5.13s(C₆H₅CH₂),
7.26s(C₆H₅).

工程D: トランス-1-(ベンジルオキシカ
ルボニルメチレントリフェニルフォ
スホラニル)-3-イソプロピル
-4-(2-ヒドロキシエチル)-
2-アゼチジノン

トランス-1-(ベンジルオキシカルボ
ニルメチレントリフェニルフォスホラニル)
-3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシ
エチル)-2-アゼチジノン0.100 gを例1
の工程Eの方法によつてDMSO及び酢酸無
水物で処理してベンジル-6α-イソプロピ
ル-2-ペネム-3-カルボキシレート0.026
gを得る。

IR, μ: 5.6(β-ラクタム), 5.79(エ
ステル), 6.2(C=C)。

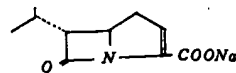
NMR, δ: 0.96d~1.1d($\frac{CH_3}{CH_2}$ > CH), 2.2m

($\frac{CH_3}{CH_2}$ > CH), 2.9m(C-1H及びC-6H),

4.0t, d(C-5H), 5.26s(CH₂-C₆H₅),

6.43t(C-2H), 7.33s(C₆H₅).

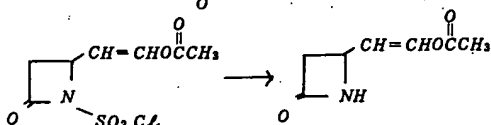
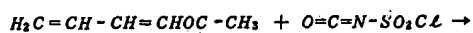
工程F: ナトリウム-6α-イソプロピル-
2-ペネム-3-カルボキシレート



ベンジル 6 α - イソプロピル - 2 - ペネム
- 3 - カルボキシレート为例 1 の工程 F に説
明した方法を使用して水素添加せしめてナト
リウム - 6 α - イソプロピル - 2 - ペネム -
3 - カルボキシレートを得る。

例 8

4 - (2 - アセトキシエチル) - アゼチジノ
ン、3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 -
(2 - アセトキシエチル) - アゼチジノン及
び 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2
- ヒドロキシエチル - アゼチジノンの製造
工程 A : 4 - (2 - アセトキシビニル) アゼ
チジノン - 2 - オンの製造



無水のジエチルエーテル 2.5 ml 中の 1.0 ml
の蒸留したクロロスルフォニルイソシヤネー

合物に移す。急速な滴下様の添加は 5 分で完
了する。加水分解は更に 5 分づづける。加水
分解混合物は 6 ~ 8 の pH 好適には pH 8 を有す。

相を分離して黄色がかつたオレンジ色のゴ
ム及び水性相を残す。エーテル相を直接
MgSO₄ で乾燥する。水性 / ゴム相をエーテル
50 ml づつで 3 回以上抽出する。それぞれを
初期のエーテル / MgSO₄ に加える。

乾燥した抽出液を濾過し次に N₂ 流れ下で濃
縮して 5 ml にする。生成物の一部はこの段階
で析出する。

エーテル中で充填した 10 g のベーカーシ
リカゲルのカラムを製造しそしてエーテル濃
縮物を頂部に適用して流す。フラスコ / 固体
をエーテル 2 ml づつで 3 回すすぐ。それぞれ
をビベットでカラムに流入させる。次にエー
テルで溶離しはじめる。はじめの 2.5 ml は主
として空の容量である。次の 5 つの 10 ml づ
つのフラクションを集め次で 3 つの 50 ml づ
つのフラクションを集める。すべてを N₂ 流れ

ト (1.65 g、11.7 ミリモル) を -20 °C の浴
中で N₂ 下で冷却する。

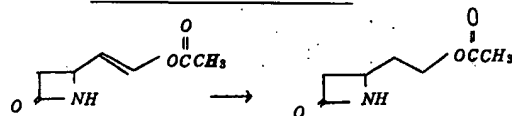
無水のエーテル 2.5 ml 中の 1 - アセトキシ
ブタジエン 2.5 g (22 ミリモル) の溶液を
同様に -20 °C の浴中で N₂ 下で冷却する。

クロロスルフォニルイソシヤネート溶液を
C S I 溶液に浸漬しそして N₂ で加圧したテフ
ロン管によつてアセトキシブタジエン溶液に
滴加する。添加は 10 分を必要とする。殆ん
ど色が見られなくなる。次に反応混合物を -
20 °C で 0.5 時間攪拌する。溶液は透明であ
つてそして明るい黄色を有している。

H₂O 20 ml 中の亜硫酸ナトリウム 2 g 及び
K₂HPO₄ 5 g の溶液を、前述した 0.5 時間の
反応時間中に製造しそして氷浴中で冷却する。
エーテル 20 ml を加え次に混合物を氷浴中で
はげしく攪拌する。30 分の反応時間の終り
に、反応混合物を、再び N₂ 圧力及びテフロン
管を使用して、-20 °C 浴に保持された反応
フラスコから、はげしく攪拌した加水分解混

下で容量を減少せしめる。生成物はフラクシ
ョン 4 ~ 6 から析出しそしてフラクション 3
及び 7 から微量析出する。フラクション 1 ~
3 は放置すると樹脂化する黄色がかつた鋭い
臭の物質を含有している。収集 : シス及びト
ランス異性体の混合物として 100 mg。

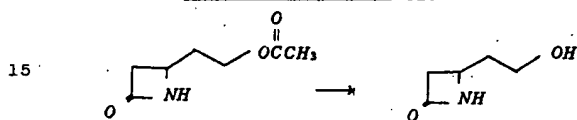
工程 B : 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2
- アゼチジノンの製造



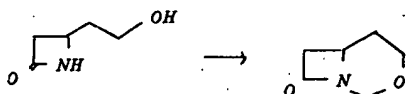
10 % Pd/C 100 mg を含有する酢酸エチル
200 ml 中の 4 - (2 - アセトキシビニル)
- 2 - アゼチジノル (10.0 g、0.065 モル)
の溶液を、パール・シエカー上で 25 °C で
40 psi 水素下で 15 分水素添加する。混合
物をスーパーセルの床を通して濾過し次に酢
酸エチルで洗滌する。合した濾液を真空蒸発
して結晶性固体として 4 - (2 - アセトキシ
エチル) - 2 - アゼチジノン (10.0 g) を

得る。エーテルから再結晶せしめて白色の結晶を得る。融点 $44 \sim 47^\circ\text{C}$ 。IR(CHCl₃) μ : 5.66, 5.74。NMR(CDCl₃) τ 3.44 (ブロード S, 1, NH), 5.82 (m, 2, CH₂OCOCH₃), 6.29 (m, 1, C-4H), 6.87 (更ニ C-4H 及び NH ν によつて 4 ν に分裂された 1/2 A B パターン, 1, J_{gem}=12.8 Hz, J=4.5 Hz, J_{NH}=1.9 Hz), 7.38 (更ニ C-4H 及び NH ν によつて 4 ν に分裂された 1/2 A B パターン, 1, J_{gem}=12.8 Hz, J=2.3 Hz, J_{NH}=1.0 Hz), 7.93 及び 8.02 (m 上の S, 計 5, OCOCH₃ 及び CH₂CH₂OCOCH₃)。

工程 C: 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジノンの製造



窒素下 0°C で、無水メタノール 2.5 ml 中の 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン (2.24 g, 0.014 モル) の溶液を、無水メタノール 5 ml 中のナトリウムメトキシド



無水の塩化メチレン 2.5 ml 中の 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジノン (1.87 g, 0.016 モル) 及び 2, 2 - ジメトキシプロパン (1.69 g, 0.016 モル) の溶液を 25°C で三弗化硼素エーテレート (0.201 ml, 0.002 モル) で処理する。得られた溶液を 10 分攪拌する。減圧下で溶剤を除去すると、油 (2.5 g) が得られる。溶離溶剤として 2 : 1 の酢酸エチル/ベンゼンを使用してシリカゲル上で粗生成物をクロマトグラフィー処理して、結晶性固体として 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタン (1.59 g) を得る。エーテル/ヘキサンから再結晶せしめて融点 $60 \sim 61^\circ\text{C}$ の生成物を得る。

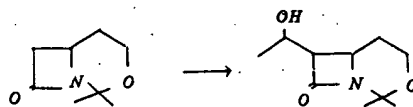
20 IR(CHCl₃) μ : 5.73 (β - ラクタム)。

(7.7 μ , 1.4 ミリモル) の溶液で処理する。1 時間攪拌した後、溶液を氷酢酸で中和する。メタノールを真空除去して油として粗製の 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジノンを得る。生成物を 10% MeOH/CHCl₃ で溶解するシリカゲル上のクロマトグラフィーによつて精製してアルコール 1.55 g を得る。融点 50°C 。IR(CHCl₃) μ : 5.67。NMR(CDCl₃) τ 3.20 (ブロード S, 1, NH), 6.24 及び 6.28 (s 上の m, 計 3, C-4H 及び CH₂OH), 6.90 (C-4H 及び NH ν によつて 4 ν に分裂された 1/2 A B パターン上のブロード S, 計 2, OH 及び C-3H, J_{gem}=13.0 Hz, J_{ビク}=4.2 Hz, J_{NH}=1.6 Hz), 7.42 (C-4H 及び NH ν によつて 4 ν に分裂された 1/2 A B パターン, 1, C-3H, J_{gem}=13.0 Hz, J_{ビク}=2.2 Hz, J_{NH}=1.1 Hz), 8.16 (m, 2, CH₂CH₂OH)。

工程 D: 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] - オクタンの製造

NMR(CDCl₃) τ : 6.02 - 6.28, m, 2H, C-4メチレン
6.22 ~ 6.62, m, 1H, C-6メチレン
6.90, dd, 1H, J_{7,7}=14 Hz, J_{6,7}=4.5 Hz
C-6H ν に対してシス C-7プロトン
7.47, dd, 1H, J_{7,7}=14 Hz, J_{6,7}=2 Hz
C-6H ν に対してトランス C-7プロトン
7.82 ~ 8.68, m, 2H, C-5メチレン
8.23, S, 3H
8.57, S, 3H } C-2メチル

工程 E: 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α 及び β - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタンの製造



-78°C として窒素雰囲気下の無水テトラヒドロフラン中の新らしく製造したリチウムジイソプロピルアミド 1.1 当量の溶液に、

-78℃に冷却した無水テトラヒドロフラン
 中の8-オキソ-2, 2-ジメチル-3-オ
 キサ-1-アザビシクロ〔4.2.0〕オクタン
 の溶液を加える。2分後に、得られたリチウ
 ムエノレートを過剰のアセトアルデヒドで処
 理する。溶液を-78℃で30分攪拌し次に
 水中に注加する。水性相を塩化ナトリウムで
 飽和し次に酢酸エチルで抽出する。合した酢
 酸エチル溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し
 次にろ過する。ろ液を減圧蒸発して粗生成物
 を得る。酢酸エチル/ベンゼンを使用するシ
 リカゲル上のクロマトグラフィーによつて精
 製して8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α
 及び β -(1-ヒドロキシエチル)-3-オ
 キサ-1-アサビシクロ〔4.2.0〕オクタン
 を得る。

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -(1
 -ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-ア
 ザビシクロ〔4.2.0〕オクタンに対するデータ:

IR(CH₂Cl₂) μ : 5.72 μ (β -ラクタム)

NMR(CDCl₃) τ : 5.53~6.43, m, 4H, C-4メチレ

ン+C-6メチン+C-9メチン

6.90, ブロードS上dd, 2H, J_{7,9}=

9Hz, J_{6,7}=5.5Hz, C-7メチン+OH

7.70-8.83, m, 2H, C-5-メチレン

8.27, S, 3H

) C-2メチル

8.60, S, 3H

8.78, d, 3H, J_{9,10}=6.5Hz, C-

10メチル

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1-ヒドロキシ
 エチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ〔4.2.0〕オク
 タンに対するデータ:

IR(CHCl₃) μ : 2.9ブロードO-H, 5.73 β -ラクタム

NMR(アセトン-

d₆) δ : 4.23~3.33, m, C-9メチン+C-

4メチレン+C-6メチン

3.33, ブロードS, OH

2.83, dd, J=2Hz, 6Hz

) C-7メチン

2.67, dd, J=2Hz, 8Hz

1.93~1.63, m, C-5メチレン

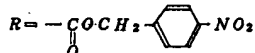
1.63, S

) C-2メチル

1.40, S

1.23, d, J=6.5Hz, C-10メチル

工程 F: 8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α
 -(1-P-ニトロベンジルカルボ
 ニルジオキシエチル)-3-オキサ
 -1-アザビシクロ〔4.2.0〕オク
 タン



無水の条件下0℃で、エーテル0.6ml中の

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1
 -ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-ア
 ザビシクロ〔4.2.0〕オクタン(60mg、
 0.302ミリモル)の溶液を、粉末状水酸化カ
 リウム(19mg、0.332ミリモル)で処理す
 る。15分後に、P-ニトロベンジルクロロ

フォルメート(65mg、0.302ミリモル)を
 反応混合物に加える。攪拌を25℃で更に15
 時間つづける。混合物を1M pH7 磷酸塩緩衝
 液及びエーテルの間に分配する。エーテル相
 を水及び塩水で洗滌し、硫酸マグネシウム上
 で乾燥し次にろ過する。ろ液を減圧蒸発して
 無色の油67mgを得る。1:9の酢酸エチル
 /ベンゼンで展開するシリカゲル上の分離用
 薄層クロマトグラフィーによつて精製してジ
 アステレオマーの混合物として8-オキソ-
 2, 2-ジメチル-7 α -(1-P-ニトロ
 ベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-
 オキサ-1-アザビシクロ〔4.2.0〕オクタ
 ン(40mg)を得る。

IR(CH₂Cl₂) μ : 5.68(β -ラクタム及びカーボネート)、

6.19及び6.54(ニトロ)

NMR(CDCl₃) τ : 1.67, d, 2H, ArH

2.37, d, 2H, ArH

4.67, S, 2H, ArCH₂

4.67~5.22, m, CH₂CH

5. 98-6. 25, m, 2H, C-4メチレン

6. 25-6. 62, m, C-6メチン

6. 75-7. 12, m, 1H, C-7メチン

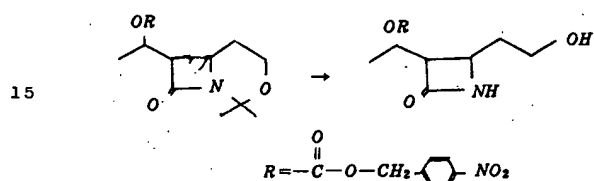
7. 75-8. 83, m, 2H, C-5メチン

8. 22, s, 3H, C-2メチル

8. 50-8. 58, m, 5H, C-2メチル+CH₃CH

7 β-ジアステレオ異性体または7 α及びβ-混合物は、同様な方法で得られる。

工程 G: シス及びトランス-3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



8-オキソ-3-オキサ-2, 2, ジメチル-7 α-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-1-アザビシクロ

シス-ジアステレオ異性体またはシス-トランス'混合物は同様な方法で得られる。

例1の工程 Fの方法によつて3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを水素添加すると3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが得られ、更に、これを例2の工程 Cの方法によつてアセチル化すると3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンが得られる。また、例2の工程 Cの方法によつてアセチル化すると、3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンが得られる。

3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジノンの製造に対する工程 D、

E、F及びGに代る他の方法としての工程 D、

[4.2.0]オクタン(1.0 g)を酢酸8 ml及び水2 mlに溶解し次に65℃で1.25時間加熱する。酢酸及び水を減圧下で除去し次に残留物をベンゼンに入れ次に蒸発してジアステレオ異性体の混合物としてトランス-3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

IR(CH₂Cl₂)μ: 5.67(β-ラクタム)、5.72、シロルダ-、6.20及び6.57(ニトロ)。

NMR(CDCl₃)τ: 1.73, d, 2H, J=8.5Hz, ArH

2.43, d, 2H, J=8.5Hz, ArH

3.63, ブロード s, 1H, NH

4.37-5.13, m, 1H, CH₂CH

4.72, s, 2H, ArCH₂

6.07-6.53, m, 1H, C-4メチン

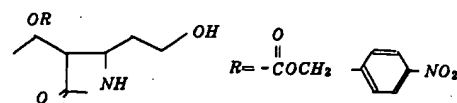
6.23, t, 2H, J=5.5Hz, CH₂OH

6.73-6.93, m, 1H, C-3メチン

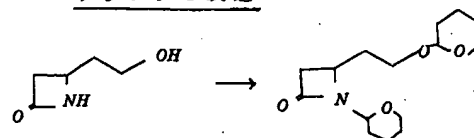
7.63-8.97, m, 3H, CH₂CH₂OH

8.53, d, J=6.5Hz, CH₃OH

E', F'及びG'



工程 D': 1-(2-テトラヒドロピラニル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエチル]-2-アゼチジノンの製造



窒素下として25℃で、無水のP-ジオキサン0.5 ml中の4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン(62 mg, 0.539 ミリモル)の溶液を、2, 3-ジヒドロピラン(0.98 ml, 1.08 ミリモル)及びP-トルエンスルホン酸-水化物(19 mg, 0.10 ミリモル)で処理する。得られた溶液を60分攪拌し次に0.5 M pH 7 磷酸緩衝液10 ml及び酢酸エチル10 mlの間に分配する。水相性

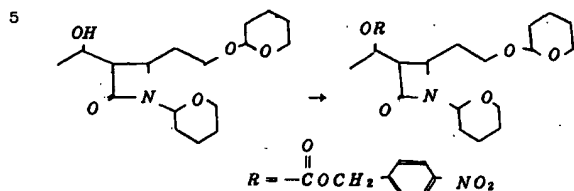
を酢酸エチルで抽出する。合した酢酸エチル溶液を塩水で洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し次に濾過する。濾液を減圧下で蒸発して粗生成物 21.6 ㍑を得る。酢酸エチルで展開する分離用薄層クロマトグラフィーによつて精製して 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノン 80 ㍑を油として得る。

- 10 $NMR(CDCl_3)\tau$: 5.13-5.60, m, OCH
 5.83-6.85, m, $C-4H+OCH_2$
 6.95, dd, $J=5Hz$ 及び $15Hz$, $C-3$
 7.35, dd, $J=3Hz$ 及び $15Hz$, $メチレン$
 7.62-8.95, m, $CHCH_2CH_2CH_2CH_2$
 15 + $CHCH_2CH_2O$

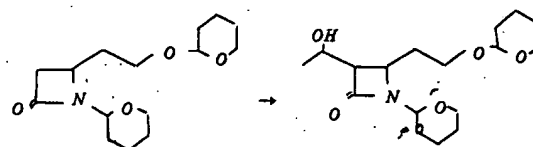
工程 E': シス及びトランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノンの製造

20

- ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 4 - [2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノンの製造



- 10 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクタンから 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクタンを製造することによつて前述した方法によつてそしてトランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノン
- 15
- 20

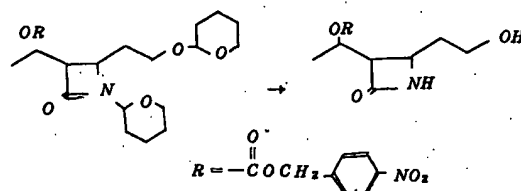


8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクタンから 8 - オキソ - 2, 2 - ジメチル - 7 α 及び β - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクタンを製造することによつて前述した方法によつてそして 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノンを使用することによつて、シス及びトランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノンのジアステレオマー混合物が得られる。

工程 F': シス及びトランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - P

を使用することによつて、トランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) オキシエチル] - 2 - アゼチジノンが得られる。シス - ジアステレオ異性体は同様な方法で得られる。

工程 G': シス及びトランス - 3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 2 - アゼチジノンの製造

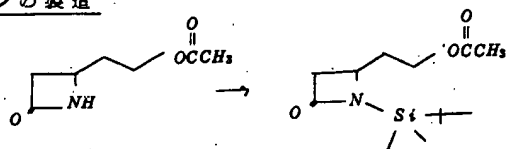


25℃のメタノール中のトランス - 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 2 - アゼチジノンの製造

ル)オキシエチル]-2-アゼチジノンの溶液を、1モル当量のP-トルエンスルホン酸-水化物で処理する。溶液を2時間攪拌し次に1M pH7 フォスフェート緩衝液で中和する。生成物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル溶液を塩水で洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し次にろ過する。ろ液を減圧蒸発してトランス-3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。シス-ジアステレオ異性体は同様な方法で得られる。

例 9

1-(4-ブチルジメチルシリル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



トン

7.33, dd, $J=14.5\text{ Hz}$ 及び 3 Hz 、C-4メチンに対してトランスのC-3プロトン

7.53-8.50, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

7.97, s, OCOCH_3

9.03, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$

9.75, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$

無水のN,N-ジメチルフオルムアミド250 ml中の4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(50.2 g, 0.32モル)及び4-ブチルジメチルクロシラン(50.6 g, 0.335モル)の溶液を、0℃でトリエチルアミン(35.6 g, 0.353モル)で処理する。すぐに白色の沈殿が生ずる。混合物を5分攪拌する。次に、それをベンゼン1600 ml及び水600 mlの間に分配する。有機相を水で4回次に塩水で洗滌する。次にベンゼン溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥しそしてろ過する。ろ液を減圧蒸発して1-(4-ブチルジメチルシリル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン84.0 gを得る。ペンタンから再結晶せしめて融点35℃の生成物68.9 gを得る。

NMR(CDCl_3) τ : 5.90, t, $J=6\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

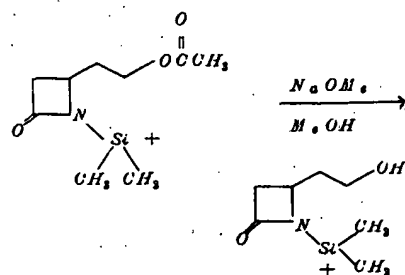
6.17-6.60, m, C-4メチン

6.80, dd, $J=14.5\text{ Hz}$ 及び 5 Hz 、

C-4メチンに対してシスのC-3プロ

例 1.0

1-(4-ブチルジメチルシリル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



1-(4-ブチルジメチルシリル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(1.94 g, 7.15ミリモル)を0℃に冷却した無水メタノール(20 ml)に溶解し次にMeOH(0.5 ml)中のNaOMe(0.36ミリモル)の溶液を混合物に加えて0℃で2時間攪拌する。HOAc(0.1 ml)を加え、混合物を真空蒸発し次に残留物を CH_2Cl_2 に入

れ、水、5% NaHCO_3 で洗滌し、乾燥し次に蒸発して淡黄色の油を得る。これを、溶離剤として EtOAc を使用するシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン0.743g (45%)を得る。

IR. μ : 2.85 (OH), 5.77, ブロード (β -ラクタム)。

NMR. δ : 0.23, s (CH_3 , Si), 0.96, s (CH_3 , C-Si), 2.0, m (C- CH_2 - CH_2 -OH), 3.0, m, (C-3H+OH), 3.64, t + m (C-4H+ CH_2 -OH)

MS: $M + -57$ (ϵ -Bu) = 172

例 1 1

1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-オキシエチル)-2-アゼチジノン

20

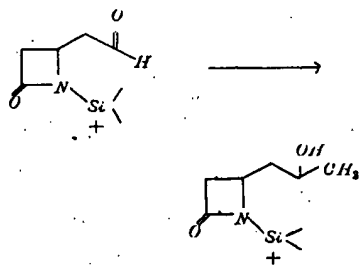
% NaHCO_3 , 5% HCl , 5% NaHCO_3 , 及び塩水で洗滌し、乾燥し次に蒸発してアルデヒド (0.543g, 74%)を得る。

IR. μ : 5.75 β -ラクタム及びアルデヒド
NMR. δ : 0.23 s (CH_3 , Si), 0.99 s (CH_3), C-Si, 3.0 m (CH_2 -CHO) 及び C-3H, 4.0 m (C-4H), 9.76 t (CHO)

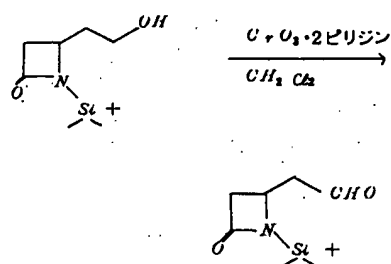
例 1 2

1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)-2-アゼチジノン

15



20

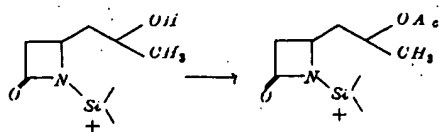


無水の C_2O_3 (1.94g, 19.38ミリモル)を無水の CH_2Cl_2 (50ml)中の無水ピリジン (3.07g, 38.76ミリモル)の溶液に加える。得られた混合物を室温で15分攪拌する。無水 CH_2Cl_2 5ml中の1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン (0.74g 3.23ミリモル)の溶液を一度に加える。5分攪拌した後、 CH_2Cl_2 溶液を暗色のゴム状沈殿から分離する。後者を更に CH_2Cl_2 で洗滌する。合した CH_2Cl_2 を溶液を真空蒸発する。残留物をエーテルに入れ、戸過し、5

1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-オキシエチル)-2-アゼチジノン (2.27g, 0.01モル)をエーテル50mlに溶解し次に N_2 下-20℃に冷却する。エーテル中の CH_3MgBr (CH_3MgBr 0.011モル)の溶液を-20℃で5時間にわたって滴加し次に反応混合物を-20℃で5時間攪拌して25℃に上昇させる。反応混合物を MgSO_4 の飽和溶液 (2ml)で処理し次に15分攪拌する。 Mg 塩を戸去し次にエーテル洗滌する。合した戸液及び洗液を乾燥蒸発する。シリカゲル上のクロマトグラフィー処理によつて1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)-2-アゼチジンを得る。

例 1 3

1-(ϵ -ブチルジメチルシリル)-4-(2-アセトキシプロピル)-2-アゼチジノン



5

1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-hydroxypropyl)-2-azetidinone (2.46 g) を 0℃ に冷却した CH_2Cl_2 20 ml に溶解し次にピリジン 0.90 g 及び塩化アセチル 0.080 g で処理（滴加）する。反応混合物を 15 分 0℃ で攪拌し、次の 15 分室温に加熱し次に CH_2Cl_2 でうすめ、水で洗滌し、乾燥し次に蒸発することによつて処理する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することによつて 1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-acetoxypropyl)-2-azetidinone を得る。

15

例 14

4-(2-acetoxypropyl)-2-azetidinone

20

ゼチジノン

1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinone (0.01 mol) をエーテル中で 0℃ で p-メトキシフェニル-マグネシウムブロマイド (1.1 当量) で処理して 1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-hydroxyethyl)-2-p-methoxyphenyl-2-azetidinone を得次にこれを前述したようにアセチル化（例 3、工程 C）して 4-(2-acetoxypropyl)-2-p-methoxyphenyl-2-azetidinone を得る。

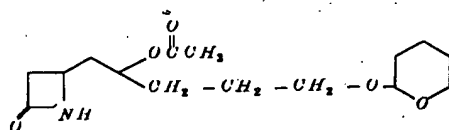
5

10

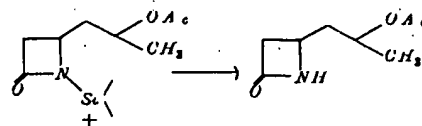
例 16

4-(2-acetoxypropyl)-5-(1'-tetrahydropyran-2-yl)-2-azetidinone の製造

15



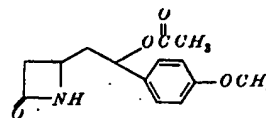
20



1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-acetoxypropyl)-2-azetidinone (2.4 g) を Mg/OH (0.25 N, 10 ml) 中の HCl の溶液に溶解し次に室温で 2.5 時間放置する。溶剤を減圧蒸発し次に残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して 4-(2-acetoxypropyl)-2-azetidinone を得る。

例 15

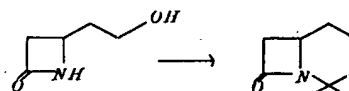
4-(2-acetoxypropyl)-2-p-methoxyphenyl-2-azetidinone の製造



例 15 の方法によつて、1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyl)-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinone を 1-ブromo-3-(2-tetrahydropyran-2-yl)propanol からのグリニヤール試薬で処理し次に生成物をアセチル化して 4-(2-acetoxypropyl)-5-(1'-tetrahydropyran-2-yl)-2-azetidinone を得る。

例 17

8-oxo-2,2-dimethyl-3-oxaspiro[4.2]octan-1-yl-azetidinone の製造



無水の塩化メチレン 25 ml 中の 4-(2'-hydroxyethyl)-2-azetidinone (1.87 g, 0.016 mol) 及び 2,2-dimethyl-3-oxaspiro[4.2]octan-8-one (1.69 g, 0.016 mol)

の溶液を室温で三弗化硼素エーテレート
(0.201 ml, 0.002 モル) で処理する。
得られた溶液を10分攪拌する。溶剤を減圧
下で除去して油(2.5 g)を得る。溶離溶剤
として2:1の酢酸エチル/ベンゼンを使用
してシリカゲル上で粗生成物をクロマトグラ
フィー処理して結晶性固体として8-オキソ
-2, 2-ジメチル-3-オキサ-1-アザ
ビシクロ[4, 2, 0]オクタン(1.59 g)
を得る。エーテル/ヘキサンから再結晶せし
めて融点60~61℃の生成物を得る。

IR (CHCl₃) μ : 5.73 (β -ラクタム)

NMR (CDCl₃) τ :

6.02-6.28, m, 2H, C-4メチレン

6.22-6.62, m, 1H, C-6メチン

6.90, dd, 1H, $J_{7,7'}=14$ Hz,

$J_{6,7}=4.5$ Hz

C-6Hに対してシスのC-7プロトン

7.47, dd, 1H, $J_{7,7'}=14$ Hz

$J_{6,7}=2$ Hz

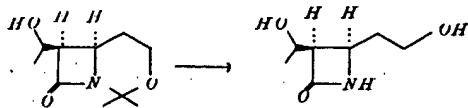
8.27, s, 3H

8.60, s, 3H } C-2メチル

8.78, d, 3H, $J_{9,10}=6.5$ Hz, C-10メチル

例 19

シス-3-(1'-ヒドロキシエチル)-
4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼ
チジノンの製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベン
ジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,
2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジ
ル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-ア
ゼチジノンを製造することについて説明した
方法によつてそして8-オキソ-2, 2-ジ
メチル-7 β -(1'-ヒドロキシエチル)
-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2,

C-6Hに対してトランスのC-7プロトン

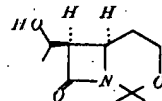
7.82-8.68, m, 2H, C-5メチレン

8.23, s, 3H

8.57, s, 3H } C-2メチル

例 18

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -
(1'-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-
1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの
製造



IR (CH₂Cl₂) μ : 5.72 (β -ラクタム)

NMR (CDCl₃) τ :

5.53-6.43, m, 4H, C-4メチレン+C-6
メチン+C-9メチン

6.90, ブロードs上dd, 2H, $J_{7,9}=9$ Hz,

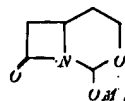
$J_{6,7}=5.5$ Hz, C-7メチン+OH

7.70-8.83, m, 2H, C-5メチレン

0]オクタンを使用することによつて、シス
-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-
(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジ
ノンが得る。

例 20

8-オキソ-2-メトキシ-3-オキサ-
1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの
製造



4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-ア
ゼチジノンから8-オキソ-2, 2-ジメチ
ル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2,
0]オクタンを製造することについて説明し
た方法によつてそして2, 2-ジメトキシブ
ロパンの代りにトリメチルオルトフオルメ
トを使用することによつて、8-オキソ-2
-メトキシ-3-オキサ-1-アザビシクロ

[4, 2, 0] オクタンが得られる。

IR (CHCl₃) μ : 5.69 (β-ラクタム)

NMR (CDCl₃) τ :

4.30, s, 1H, C-2メチン

5.67-6.43, m, 3H, C-4メチレン+

C-6メチン

6.62, s, 3H, OCH₃

6.75, dd, 1H, $J_{7,7'}=16\text{ Hz}$, $J_{6,7}=5\text{ Hz}$,

C-6Hに対してシスのC-7メチレンプロトン

7.33, dd, 1H, $J_{7,7'}=16\text{ Hz}$, $J_{6,7}=2\text{ Hz}$,

C-6Hに対してトランスのC-7メチレンプロトン

7.70-8.65, m, 2H, C-5メチレン

例 2 1

8-オキソ-2-メトキシ-7 α 及びβ-

ベンゾイル-3-オキサ-1-アザビシクロ
[4, 2, 0] オクタンの製造

性相を塩化ナトリウムで飽和し次に塩化メチレンで抽出する。合した塩化メチレン溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、伊過し次に伊液を減圧蒸発して粗生成物9.4gを得る。エーテルで展開するシリカゲル上の分離用薄層

クロマトグラフィー処理によつて精製して、

混合物として8-オキソ-2-メトキシ-

7 α 及びβ-ベンゾイル-3-オキサ-1-

アザビシクロ[4, 2, 0] オクタンを得る。

IR (CHCl₃) μ : 5.67 (β-ラクタム),

5.96 (ベンゾイル)

NMR (CDCl₃) τ :

1.73-2.05, m, 2H, ArH

2.33-2.63, m, 3H, ArH

4.28, s, 1H, C-2メチン

5.37及び5.40, 2個の二重d, 1H,

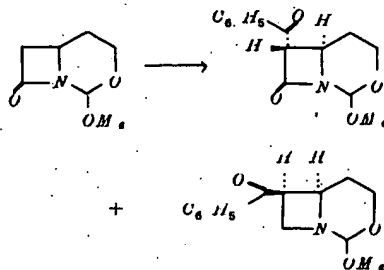
$J_{6,7\alpha}=4\text{ Hz}$, $J_{6,7\beta}=2\text{ Hz}$, C-7 α

及びβ-メチン

5.47-5.77, m, 1H, C-6メチン

6.00-6.37, m, 2H, C-4メチレン

特開 昭53- 87390 (33)



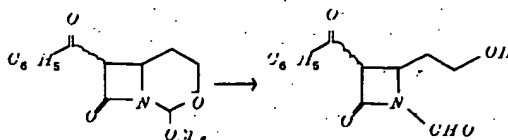
窒素雰囲気下-78°の無水のテトラヒドロフラン中の新しく製造したリチウムジソプロピルアミド1.1当量の溶液に、-78°に冷却した無水のテトラヒドロフラン1ml中の8-オキソ-2-メトキシ-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0] オクタン (5.6g, 0.0357ミリモル)の溶液を加える。2分後に、得られたリチウムエノレートをメチルベンゾエート(4.9g, 0.0357ミリモル)で処理し次に溶液を15分にわたつて0℃に加温する。溶液を水に注加し次に水

6.67, s, 3H, OCH₃

7.80-8.13, m, 2H, C-5メチレン

例 2 2

シス及びトランス-1-フォルミル-3-
ベンゾイル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-
2-アゼチジノンの製造

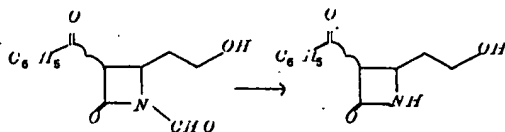


濃硫酸0.1モル当量を含有する水性パージオキサン中の8-オキソ-2-メトキシ-7 α 及びβ-ベンゾイル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0] オクタンの溶液を、室温で80分攪拌する。溶液を5%重炭酸ナトリウム溶液で中和し次に塩化メチレンで抽出する。合した有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、伊過し次に伊液を減圧蒸発してシス-及びトランス-1-フォルミル-

3-ベンゾイル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

例 2 3

シス及びトランス-3-ベンゾイル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジ
ンの製造

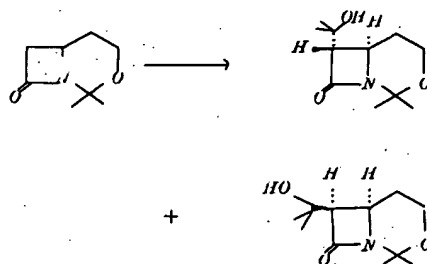


β -ジオキサンのシス及びトランス-1-
-フオルミル-3-ベンゾイル-4-(2'-
-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの
溶液を、室温(25℃)で重炭酸ナトリウム
1当量の水溶液で処理する。得られた溶液を
2時間攪拌する。次に、それを1M pH3フォ
スフェート緩衝液の添加によつて酸性にする。
生成物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗滌す
る。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウム上で

乾燥し次に伊過する。伊液を減圧蒸発してシ
ス及びトランス-3-ベンゾイル-4-(2'-
-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの
混合物を得る。

例 2 4

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α 及び
 β -ヒドロキシイソプロピル-3-オキサ-
1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの
製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -イ
ソプロピル-3-オキサ-1-アザビシクロ
[4, 2, 0]オクタンの製造において説明

したようにして8-オキソ-2, 2-ジメチ
ル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2,
0]オクタンのリチウムエノレート(4.0 μ ,
0.258ミリモル)を製造する。エノレートを
-78℃で過剰のアセトンで処理する。
-78℃で5分後に、反応混合物を、水に注
加することによつて急冷する。水性相を塩化
ナトリウムで飽和しそして塩化メチレンで抽
出する。合した塩化メチレン溶液を、硫酸マ
グネシウム上で乾燥し、伊過し次に伊液を減
圧蒸発して粗生成物4.8 μ を得る。10%メ
タノール/クロロホルムで展開するシリカ
ゲル上の分離用薄層クロマトグラフィーによ
つて精製して8-オキソ-2, 2-ジメチル
-7 α 及び β -ヒドロキシイソプロピル-3
-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]
オクタン[それぞれ2.3 μ 及び3 μ]を得る。
7 α -ジアステレオマー:

IR(CHCl₃) μ : 5.75(β -ラクタム)

NMR(CDCl₃) τ :

6.0-6.23, m, 2H, C-4メチレン
6.27-6.60, m, 1H, C-6メチン
7.13, d, 1H, $J_{6,7}=1.9$ Hz, C-7メチン
7.97-8.60, m, 2H, C-5メチレン
8.03, s, 1H, OH
8.22, s, 3H } C-2メチル
8.53, s, 3H
8.60, s, 3H } (CH₃)₂CHOH
8.68, s, 3H

7 β -ジアステレオマー:

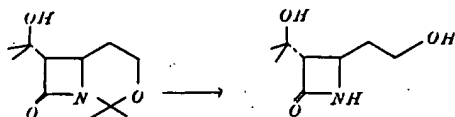
IR(CHCl₃) μ : 5.74(β -ラクタム)

NMR(CDCl₃) τ :

6.06-6.44, m, C-4メチレン+C-6メチン
6.79, d, $J_{6,7}=5$ Hz, C-7メチン
8.0-8.6, m, C-5メチレン
8.24, s } C-2メチル
8.52, s
8.60, s } (CH₃)₂CHOH
8.71, s

例 2 5

トランス-3-ヒドロキシイソプロピル-
4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼ
チジノンの製造

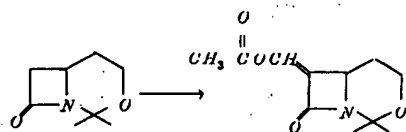


8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベン
ジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,
2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジ
ル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-ア
ゼチジノンを製造することについて説明し
た方法によつてそして8-オキソ-2, 2-
ジメチル-7 α -ヒドロキシイソプロピル-
3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]
オクタンを使用することによつて、トランス
-3-ヒドロキシイソプロピル-4-(2'-
ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが

シエチル)-2-アゼチジノンが得られる。

例 2 6

8-オキソ-7-アセトキシメチレン-2,
2-ジメチル-3-オキサ-1-アザビシク
ロ[4, 2, 0]オクタンの製造

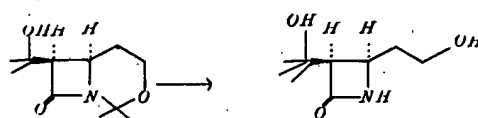


-78° の窒素雰囲気下における無水テ
トラヒドロフラン 5 ml 中の新しく製造したリチ
ウムイソプロピルアミド 2.0 当量の溶液に、
-78° に冷却した無水のテトラヒドロフラ
ン 2 ml 中の 8-オキソ-2, 2-ジメチル-
3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]
オクタン (9.8 mg, 0.629 ミリモル) の溶
液を加える。2 分後に、過剰の無水の N, N
-ジメチルフォルムアミド (4.60 mg,
6.29 ミリモル) を加え次で蒸留しそして

得られる。

例 2 5 a

シス-3-ヒドロキシイソプロピル-4-
(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジ
ノンの製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベン
ジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,
2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジ
ル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-ア
ゼチジノンを製造することについて説明した
方法によつて8-オキソ-2, 2-ジメチル
-7 β -ヒドロキシイソプロピル-3-オキ
サ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタ
ンを使用することによつて、シス-3-ヒド
ロキシイソプロピル-4-(2'-ヒドロキ

-78° に冷却した脱ガスした塩化アセチル
(1.48 mg, 1.89 ミリモル) を加える。

-78° で 5 分攪拌した後、反応混合物を
0.2 M pH 7 フォスフェート緩衝液に注加する。
生成物を塩化メチレンで抽出する。含した塩
化メチレン溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥
し、伊過し次に伊液を減圧蒸発して無色の油
6.4 mg を得る。エーテルで 2 回展開するシリ
カゲル上の分離用薄層クロマトグラフィーに
よる精製によつて、8-オキソ-7-アセト
キシメチレン-2, 2-ジメチル-3-オキ
サ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタ
ン (2.5 mg) を得る。

IR (CHCl₃) μ : 5.65 (β -ラクタム),

5.89 (C=O)

NMR (CDCl₃) τ :

2.42, d, 1H, J_{5,6} = 10 Hz, C-9 ビニル

5.87, 更に C-9 ビニルプロトンにより分裂さ

れた dd, 1H, J_{5,6} = 10 Hz 及び 6 Hz,

J_{6,7} = 1 Hz, C-6 メチン

6.07-6.30, m, 2H, C-4メチレン

7.82, s, 3H, OCOCH_3

8.20, s, 3H } C-2メチル

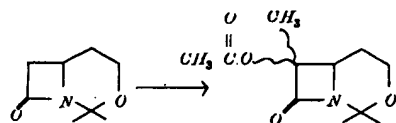
8.53, s, 3H

7.77-8.67, m, 2H, C-5メチレン

例 27

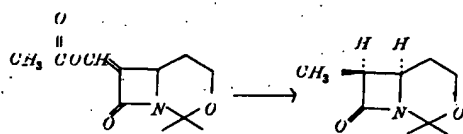
8-オキソ-7-(1'-アセトキシエチ
リデン)-2, 2-ジメチル-3-オキサ-
1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの

製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-3-オキ
サ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタ
ンから8-オキソ-7-アセトキシメチレン
-2, 2-ジメチル-3-オキサ-1-アザ
ビシクロ[4, 2, 0]オクタンを製造する

3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]
オクタンの製造



酸化白金 4 mg を含有する酢酸エチル 5 ml 中
の 8-オキソ-7-アセトキシメチレン-
2, 2-ジメチル-3-オキサ-1-アザビ
シクロ[4, 2, 0]オクタン (3.8 mg,
0.169 ミリモル) の溶液を、室温及び 40
mm 水素で 35 分水素添加する。反応混合物
をスーパーセルの床を通してろ過し、更に酢
酸エチルで洗滌する。ろ液を減圧蒸発して粗
生成物 3.1 mg を得る。2:1 の酢酸エチル/
ベンゼンで展開する分離用薄層クロマトグラ
フィーによる精製によつて、8-オキソ-
2, 2, 7β-トリメチル-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン

ことについて説明した方法によつて N, N-ジ
メチルフォルムアミドの代りに N, N-ジ
メチルアセトアミドを使用することによつて
8-オキソ-7-(1'-アセトキシエチ
リデン)-2, 2-ジメチル-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンが得
られる。

IR (CHCl_3) μ : 5.67 (β -ラクタム),

5.72 (エステル),

5.90 ($\text{C}=\text{C}$)NMR (CDCl_3) τ : 5.53-6.00, m, 1H,

C-6メチン

6.02, m, 2H, C-4メチレン

7.53-8.73, m, 2H, C-5メチレン

7.80, s, 3H CH_3 COO 7.83, s, 3H CH_3 COO

8.22, s, 3H } C-2メチル

8.57, s, 3H

例 28

8-オキソ-2, 2, 7β-トリメチル-

(1.3 mg) を得る。

IR (CHCl_3) μ : 5.74 (β -ラクタム)NMR (CDCl_3) τ :

6.04-6.20, m, C-4メチレン

6.28, m によつて部分的にカバーされたセ
ツクステット, $J=10\text{Hz}$ 及び

5.2Hs, C-6メチン

6.71, m, $J=7.6\text{Hz}$ 及び 5.2Hs,

C-7メチン

7.92-8.84, m, C-5メチレン

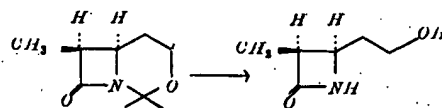
8.26, s, } C-2メチル

8.60, s, }

8.80, d, $J=7.5\text{Hz}$

例 29

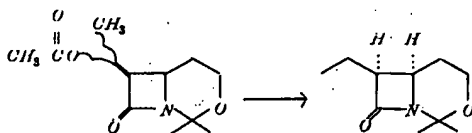
シス-3-メチル-4-(2'-ヒドロキ
シエチル)-2-アゼチジノンの製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベンジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを製造することについて説明した方法によつてそして8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -メチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンを使用することによつて、シス-3-メチル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが得られる。

例 3 0

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -エチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの製造



20

6.90, m, $J=8.5Hs$, $7Hs$, $5.5Hs$,

C-7メチン

7.94-8.89, m, C-5メチレン+C-9メチレン

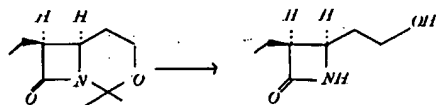
8.26, s

8.59, s } C-2メチル

9.02, t, $J=7Hs$, CH_2 , CH_2

例 3 1

シス-3-エチル-4-(2'-ヒドロキシメチル)-2-アゼチジノンの製造



15

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベンジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジンを製造することについて説明した方

酸化白金10mgを含有する酢酸エチル2ml及びメタノール0.2ml中の8-オキソ-7-(1'-アセトキシエチルデン)-2, 2-ジメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン(11mg, 0.046ミリモル)の溶液を、室温及び40psi水系下で60分水系添加する。反応混合物をスパーセルの床を通して伊過し、更に酢酸エチルで洗滌する。伊液を減圧蒸発して、結晶性生成物8mgを得る。エーテルで2回展開する分離用薄層クロマトグラフィーによつて精製して8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -エチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン(6mg)を得る。

$IR(CHCl_3)$ μ : 5.74 (β -ラクタム)

$NMR(CDCl_3)$ τ :

6.06-6.22, m, C-4メチレン

6.26, 部分的に m 下のセツクステツト,

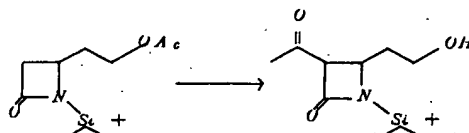
$J=10.5Hs$, $10.5Hs$ 及び $5.5Hs$,

C-6メチン

法によつてそして8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -エチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンを使用することによつて、シス-3-エチル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが得られる。

例 3 2

1-(1-ブチルジメチルシリル)-3-アセチル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



-78℃の窒素雰囲気下における無水テトラヒドロフラン3ml中の新しく製造したリチウムジイソピロピルアミド1.1当量の溶液に、78℃に冷却した無水テトラヒドロフラン1ml中の1-(1-ブチルジメチルシリル)-

-4-(2'-アセトキシエチル)-2-ア
 ゼチジノン(61mg, 0.225ミリモル)の
 溶液を加える。12分後に、反応混合物を水
 5mlに注加する。溶液を塩化ナトリウムで飽
 和し次に塩化メチレンで抽出する。合した塩
 化メチレン溶液を塩水で洗滌し、硫酸マグネ
 シウム上で乾燥し次にろ過する。ろ液を減圧
 蒸発して粗生成物50mgを得る。酢酸エチル
 で展開するシリカゲル上の分離用薄層クロマ
 トグラフィーによる精製によつて、1-(1'-
 ブチルジメチルシリル)-3-アセチル-
 4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼ
 チジノン(19mg)を得る。

IR(CHCl_3) μ : 5.73(β -ラクタム),

5.83(ケトン)

NMR(CDCl_3) τ : 5.88-6.57, m, 4H,

C-3-メチン+C-4メチン+ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

7.55-8.85, m, 3H, CH_2CHCH_2

7.68, s, 3H, CH_3CO

9.05, s, 9H, s: $(\text{CH}_3)_3$

モル)を反応混合物に加える。攪拌を室温で
 更に15時間つづける。混合物を1M pH7の
 フォスフェート緩衝液及びエーテル間に分配
 する。エーテル相を水及び塩水で洗滌し、硫
 酸マグネシウム上で乾燥し次にろ過する。ろ
 液を減圧下で蒸発して無色の油67mgを得る。
 1:9の酢酸エチル/ベンゼンで展開するシリ
 カゲル上の分離用薄層クロマトグラフィー
 による精製によつて、8-オキソ-2, 2-
 ジメチル-7 α -(1'- p -ニトロベンジ
 ルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ
 -1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン
 (40mg)をジアステロマーの混合物として
 得る。

IR(CH_2Cl_2) μ : 5.68(β -ラクタム及びカーボ
 ネート), 6.19及び6.54

NMR(CDCl_3) τ :

1.67, d, 2H, A + H

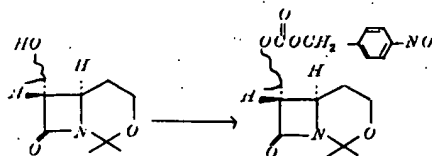
2.37, d, 2H, A + H

4.67, s, 2H, A + CH_2

9.68, s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
 8.70, s

例 3 3

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1'- p -ニトロベン
 ジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ-1-ア
 ザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの製造



0°で無水の条件下で、エーテル0.6ml中
 の8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1'-
 ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-ア
 ザビシクロ[4, 2, 0]オクタン(60mg,
 0.302ミリモル)の溶液を、粉末状の水酸
 化カリウム(19mg, 0.332ミリモル)で
 処理する。15分後に、 p -ニトロベンジ
 ルクロロホルメート(65mg, 0.302ミリ

4.67-5.22, m, CH_2CH

5.98-6.25, m, 2H, C-4メチレン

6.25-6.62, m, 1H, C-6メチン

6.75-7.12, m, 1H, C-7メチン

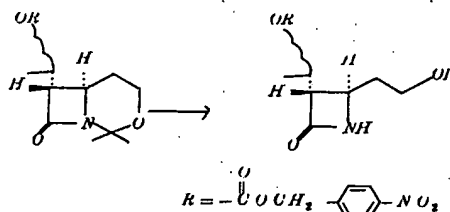
7.75-8.83, m, 2H, C-5メチレン

8.22, s, 3H, C-2メチル

8.50-8.58, m, 5H, C-2メチル+ CH_2CH

例 3 4

トランス-3-(1'- p -ニトロベンジ
 ルカルボニルジオキシエチル)-4-(2'-
 ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの
 製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α - p -
 ニトロベンジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,

2, 0] オクタンからトランス-3-ベンジル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン₅を製造することについて説明した方法によつてそして8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン₁₀を使用することによつて、トランス-3-(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン₁₀が得られる。

$1R(CH_2Cl_2) \mu: 5.67$ (β -ラクタム),

5.72シヨルダー, 6.20及6.57(ニトロ)

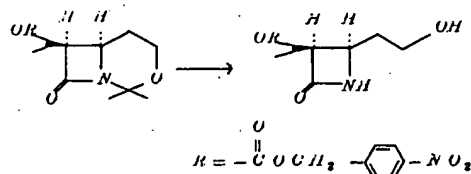
$NMR(CDCl_3) \delta:$

- 15 1.73, d, 2H, $J=8.5Hz$, $A+H$
 2.43, d, 2H, $J=8.5Hz$, $A+H$
 3.63, ブロード s, 1H, NH
 4.37-5.13, m, 1H, CH_2CH
 4.72, s, 2H, $A+CH_2$
 20 6.07-6.53, m, 1H, C-4メチン

キシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン₅を製造することについて説明した方法によつてそして8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -(1'-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン₁₀を使用することによつて、8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン₁₀が得られる。

例 3 6

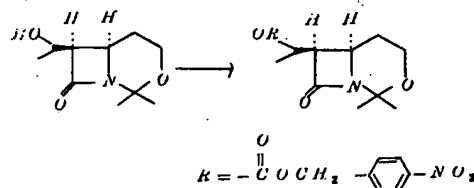
シス-3-(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



- 6.23, t, 2H, $J=5.5Hz$, CH_2OH
 6.73-6.93, m, 1H, C-3メチン
 7.63-8.97, m, 3H, CH_2CH_2OH
 8.53, d, $J=6.5Hz$, CH_2OH

例 3 5

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 β -(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの製造



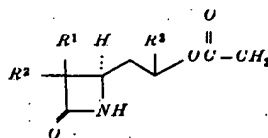
8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1'-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン₅から8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオ

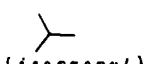
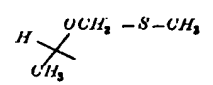
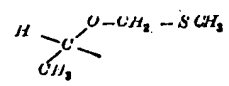
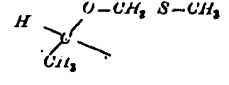
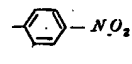
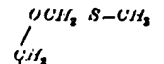
8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α -ベン
 ジル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,
 2, 0]オクタンからトランス-3-ベンジ
 ル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-
 アゼチジノン製造することについて説明し
 た方法によつてそして8-オキソ-2, 2-
 ジメチル-7 β -(1'- p -ニトロベンジ
 ルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサ
 -1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン
 を使用することによつて、シス-3-(1'-
 - p -ニトロベンジルカルボニルジオキシエ
 チル)-4-(2'-ヒドロキシエチル)-
 2-アゼチジノンが得られる。

例 3 7

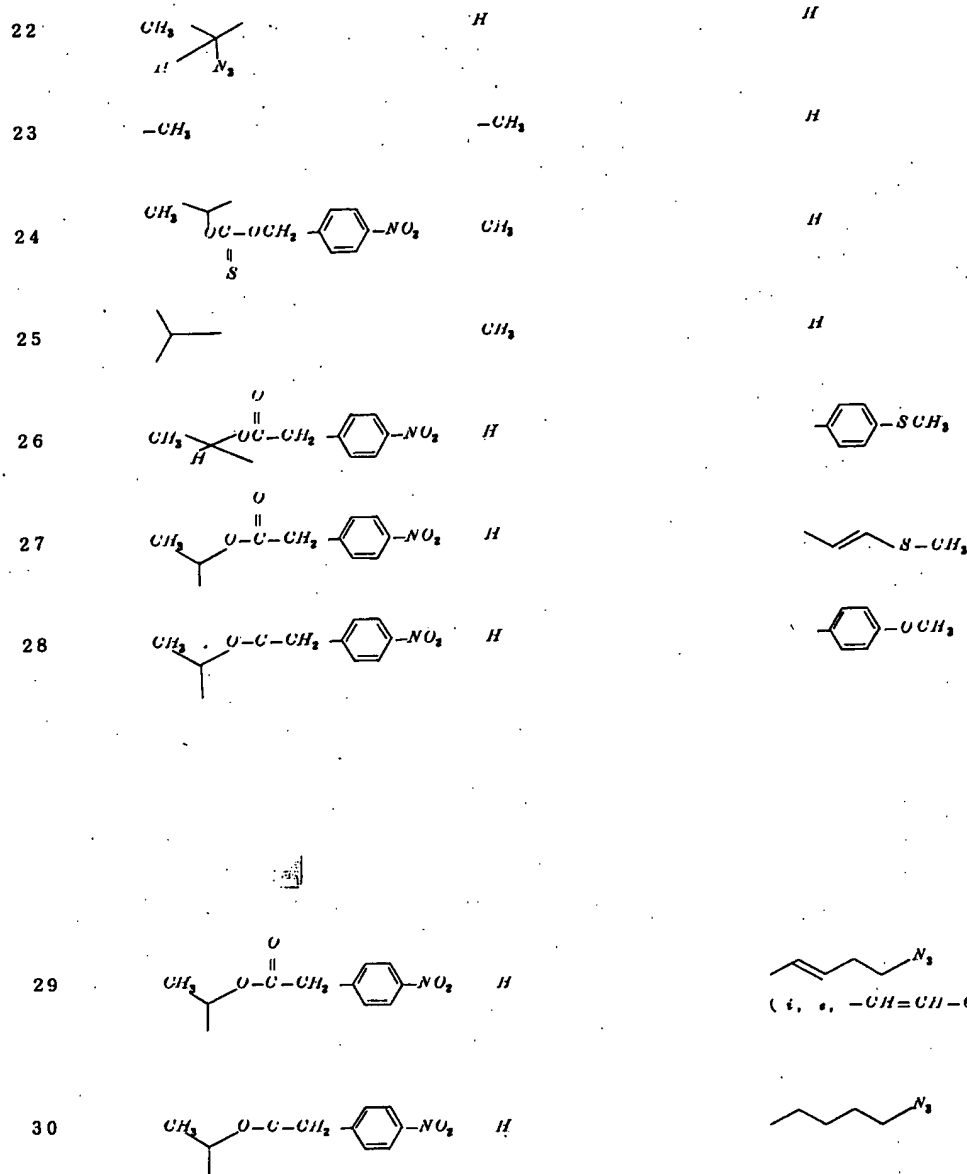
前述した諸例の方法及び第Ⅱ表(以下の)
 の記載及び脚注によつて、本発明の化合物の
 製造に有用な以下の置換アゼチジノンが得ら
 れる。

第Ⅱ表



化合物	R ¹	R ²	R ³
1	 (isopropyl)	H	H
2	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H
3		H	H
4		H	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ N ₃
5		H	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -O-C(=O)-OCH ₂ - 
6		H	CH ₃

7		H	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOCH}_2 \text{C}_6\text{H}_5$
8		H	H
9		H	H
10		H	H
11		H	H
12		H	H
13	$-\text{CH}_3$	H	H
14	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 -$	H	H
15	H		H
16	H		$-\text{CH}_3$
17		H	H
18		H	H
19	H	H	$-\text{CH}_3$
20	H	H	$-\text{CH}_2 \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}_2$
21		H	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$



第Ⅱ表に対する脚注

- (1) 例 2 に説明した。
- (2) 例 3 に説明した。
- (3) 例 6 に説明した。
- 5 (4) 例 1 2 における CH_3MgBr の代りに 1-プロモ-3-アジドプロパンからのグリニヤール試薬を使用する以外は、例 9、10、11、12、13 及び 14 の方法を使用して、例 6 の工程 C の生成物から。
- 10 (5) グリニヤール試薬を 1-プロモ-3-(p -ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)-プロパンから製造する以外は(4)と同じ。
- (6) 工程 A におけるアセトアルデヒドの代りにフォルムアルデヒドを使用する以外は例 6 の方法によるそしてこの生成物を例 9、10、11、12、13 及び 14 の方法に使用する。
- 15 (7) 例 1 2 のグリニヤール試薬を 1-プロモ-3-(ベンジルオキシカルボニル)-プロパンから製造する以外は(6)と同じ。
- 20

04 例 8 の工程 G の生成物のアセチル化による。

09 例 1 4 に説明した。

- 5 00 例 1 2 に 1-プロモ-3-アジド-プロパンからのグリニヤール試薬を使用し次で例 1 3 及び例 1 4 の方法による。

01 グリニヤール試薬を 1-プロモ-3-(ベンジルオキシカルボニル)-プロパンから製造する以外は(5)と同じ。

- 10 02 アルコールのトシル化次で N_2N_2 による置換次で工程 G' の方法及び生成物のアセチル化によつて例 8 の工程 G' の生成物から。

- 03 臭化ベンジルの代りに CH_3I を使用して例 3 の工程 A の方法を使用しそして最後の操作を再び反復し次で例 3 の工程 B 及び C の方法を使用し、例 8 の工程 D の生成物から。
- 15

- 04 臭化ベンジルの代りに CH_3I を使用する以外例 3 の工程 A の方法を使用し次で例 8 の工程 E 、 F 及び G の方法を使用しそして生成物をアシル化することによつて例 8 の工
- 20

特開昭53-87390(43)

- (8) 工程 A におけるアセトアルデヒドの代りにトリフルオロアセトアルデヒドを使用する以外は例 6 の方法による。

(9) アルデヒドが 3-フェニルプロピオンアルデヒドである以外は(8)と同じ。

00 アルデヒドが 3-フェニル-3-(p -ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオンアルデヒドである以外は(8)と同じ。

01 例 2 3 の生成物のアセチル化による。

02 例 2 5 または 2 5 a の生成物のアセチル化による。

03 例 2 9 の生成物のアセチル化による。

04 例 3 1 の生成物のアセチル化による。

05 例 8 の工程 G' の生成物のアセチル化による。

06 例 9、10、11、12、13 及び 14 の方法によつて例 6 の工程 C の生成物から。

07 例 3 2 に説明した。

工程 D の生成物から。

08 例 2 8 の生成物からそして例 2 の工程 A 、 B 及び C の方法による。

09 例 9、10 及び 11 の方法を使用し次で p -メトキシフェニル-マグネシウムプロマイドの代りに p -メチルチオフェニル-マグネシウムプロマイドを使用する以外は例 1 5 の方法によつて例 8 の工程 G' の生成物から。

00 グリニヤール試薬が 2-メチルチオフェニル-マグネシウムプロマイドである以外は 09 と同じ。

01 例 9、10 及び 11 の方法次で例 1 5 の方法を使用して例 8 の工程 G' の生成物から。

02 グリニヤール試薬を 1-クロロ-4-アジド-1-ブテンから製造する以外は 09 と同じ。

03 グリニヤール試薬を 1-クロロ-4-アジド-ブタンから製造する以外は 09 と同じ。

例 3 8

前述した諸例に説明した方法によつて、第Ⅲ表に示した本発明の化合物(I)が得られる。
方法に関する備考は第Ⅲ表に対する脚注に示す。

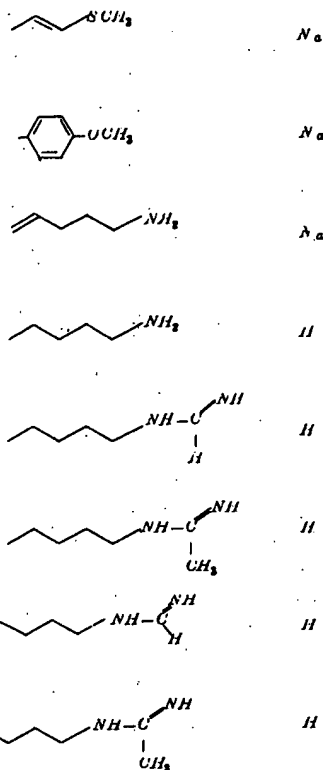
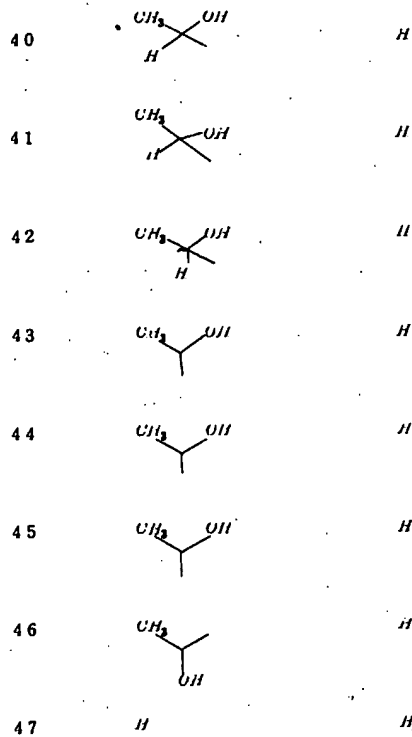


第 Ⅲ 表

化合物	R^1	R^2	R^3	R
1	H	H	H	N_a
2		H	H	N_a
3	H		H	N_a
4		H	H	N_a
5	H		H	N_a
6		H	H	N_a
7	H		H	N_a
8	H	H	CH_3	N_a

9	H	H	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ NH_2	H
10	$\text{CH}_2 - \text{OH}$ H	H	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ NH_2	H
11	CH_3 CH_3	H	H	N_a
12	H	CH_3 CH_3	H	N_a
13	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}$ 	H	H	N_a
14	H	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}$ 	H	K
15	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$ 	H	H	K
16	H	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$ 	H	N_a
17	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2$	H	H	N_a
18	H	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2$	H	K
19	CH_3	H	CH_3	K
20	H	CH_3	CH_3	N_a
21	$\text{CF}_3 - \text{CH}$ OH	H	H	N_a
22	H	$\text{CF}_3 - \text{C}$ H OH	H	N_a
23	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ OH	H	H	K
24	H	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ OH	H	K

25	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	H	H	H
26	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \quad \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	H	H	H
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$	H	H	K
28	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$	H	K
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	N _a
30	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	N _a
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	N _a
32	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	N _a
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	N _a
34	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H
35	CH ₃	CH ₃	H	N _a
36	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	CH ₃	H	N _a
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{OH} \end{array}$	CH ₃	H	N _a
38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	K
39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{BCH}_3$	K



第Ⅲ表に対する脚注

- (1) 例 1
 (2) 例 4
 (3) 例 37 の化合物 15 から。
 5 (4) 例 37 の化合物 6、例 4 の方法から。
 (5) 例 37 の化合物 6 のエピマー、例 4 の方法から。
 (6) 及び (7) 例 37 の化合物 12、例 4 の方法から。
 10 (8) 例 37 の化合物 19、例 1 の方法から。
 (9) 例 37 の化合物 20、例 1 の方法から。
 00 例 37 の化合物 4、例 4 の方法から。
 01 例 7
 02 例 37 の化合物 1 のエピマー、例 7 の方法から。
 15 03 例 37 の化合物 11、例 1 の方法から。
 04 例 37 の化合物 11 のエピマー、例 1 の方法から。
 05 例 5
 20 06 例 37 の化合物 2 のエピマー、例 5 の

方法から。

- 07 例 37 の化合物 14、例 1 の方法から。
 08 例 37 の化合物 14 のエピマー、例 1 の方法から。
 09 例 37 の化合物 13、例 1 の方法から。
 00 例 37 の化合物 13 のエピマー、例 1 の方法から。
 01 例 37 の化合物 8、例 4 の方法から。
 02 例 37 の化合物 8 のエピマー、例 4 の方法から。
 03 例 37 の化合物 9、例 4 の方法から。
 04 例 37 の化合物 9 のエピマー、例 4 の方法から。
 05 例 37 の化合物 10、例 4 の方法から。
 06 例 37 の化合物 10 のエピマー、例 4 の方法から。
 07 例 37 の化合物 17、例 1 の方法から。
 08 例 37 の化合物 17 のエピマー、例 1 の方法から。
 09 例 37 の化合物 5、例 4 の方法から。

例 37 の化合物 5 のエピマー、例 4 の方法から。

例 37 の化合物 21、例 4 の方法から。

例 37 の化合物 21 のエピマー、例 4 の方法から。

例 37 の化合物 7、例 4 の方法から。

例 37 の化合物 22、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 23、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 24、例 1 の方法から。

方法から。

例 37 の化合物 25、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 26、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 27、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 28、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 29、例 1 の方法から。

例 37 の化合物 30、例 1 の方法から。

pH 8.5 (水 25℃) におけるエチルフォルムイミデート塩酸塩による処理によつて例 38 の化合物 43 から。

pH 8.5 (水 25℃) におけるエチルア

セトイミデート塩酸塩による処理によつて例 38 の化合物 43 から。

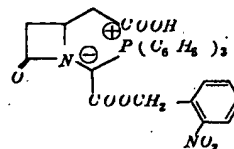
pH 8.5 (水 25℃) におけるエチルフォルムイミデート塩酸塩による処理によつて例 38 の化合物 10 から。

pH 8.5 (水 25℃) におけるエチルアセトイミデート塩酸塩による処理によつて例 38 の化合物 9 から。

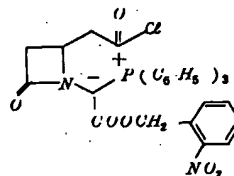
例 39

ナトリウム 1-カルバ-2-メチル-2-ペネム-3-カルボキシレート

工程 A: 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルーフオスフオラニル)-4-(カルボキシメチル)-2-アゼチジノン



ボニルメチル)-2-アゼチジノン



工程 A からの 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルーフオスフオラニル)-4-(カルボキシメチル)-2-アゼチジノン (0.851g) を CH_2Cl_2 20 ml に溶解しそして N_2 下 0℃ に冷却する。塩化オキサリル (0.8 ml) を 5 分にわたつて滴加し、次に DMF 1 滴を加える。混合物を 0℃ で 5 分次に 25℃ で 15 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキサリルを減圧蒸発する。残留物は所望の酸クロライドである。これを精製することなしに次の工程に使用する。

工程 B: 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルーフオスフオラニル)-4-(クロロカル

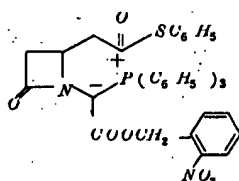
1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルーフオスフオラニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン 1g をアセトン 20 ml にとかし次に 0℃ に冷却する。ジونس試薬 (1 ml、4 N 溶液) を 5 分にわたつて滴加し次に得られた溶液を 0℃ で 10 分攪拌する。イソプロパノール (0.1 ml) を加える。混合物を更に 2 分攪拌する。反応混合物を CH_2Cl_2 でうすめ、次にろ過する。ろ液を飽和 NaCl 溶液で洗滌し、乾燥し次に蒸発して粗製酸 0.851g を得る。これを更に精製することなしに次の工程に使用する。

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 3500~2300 $\text{C}=\text{OH}$.

1735 ブロード (β -ラクタム, 酸カルボニル), 1620 (エステルカルボニル)

工程 B: 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルーフオスフオラニル)-4-(クロロカル

ニル-メチル)-4-(フェニルチ
オカルボニルメチル)-2-アゼチ
ジノン



10 工程 B からの生成物を CH_2Cl_2 20 ml にと
かし次に N_2 下 0°C に冷却する。チオフェノ
ール (0.4 g) を加え次にピリジン 0.8 ml を
滴加する。反応混合物を 0°C で 5 分次に 25°C
15 で 15 分攪拌し次に CH_2Cl_2 でうすめ、水で
洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離
剤として 50% $\text{Et}_2\text{O} / \text{C}_6\text{H}_6$ を使用して
シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して
チオエステル 0.780 g を得る。

IR (cm^{-1}): 1740 (β -ラクタム),
20 1700 (チオエステル),

4-(フェニルチオカルボニルメチル)-2-
アゼチジノン (0.674 g) を、5 分にわ
たつて滴加する。混合物を -50°C で 5 分攪
拌しそして 20 分で -20°C とし次に

5 -20°C で 5 分攪拌する。飽和 NH_4Cl 溶液
5 ml を加え次に混合物を CH_2Cl_2 でうすめる。
室温で 5 分攪拌する。有機相を分離し、乾燥
し次に蒸発する。残留物を溶離剤として
10 Et_2O を使用するシリカゲル上でクロマト
グラフィー処理して生成物 0.162 g 及び回
収チオエステル 0.112 g を得る。

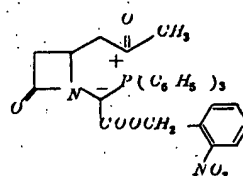
IR (cm^{-1}): 1740 (β -ラクタム),
1710 (ケトン),
1620 (エステル)

15 $^1\text{H NMR}$, δ : 2.16 s (CH_3 , -C)

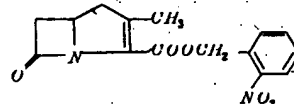
工程 E: 0-ニトロベンジル-1-カルバ-
2-メチル-2-ベネム-3-カル
ボキシレート

特開 昭53-87390 (49)
1625 (エステル)

工程 D: 1-(0-ニトロベンジルオキシカ
ルボニル-トリフェニルフォスフオ
ラニル-メチル)-4-(メチルカ
ルボニルメチル)-2-アゼチジノ
ン



灰化第一銅 (0.380 g) を乾燥フラスコ
中の無水エーテル 10 ml に N_2 下で懸濁し、
次に 0°C に冷却する。メチルリチウム (3.0
ml, 1.3 モル) を滴加し次に混合物を 0°C で
5 分攪拌して黄色の懸濁液を得る。次に混合
物を -50°C に冷却する。THF 10 ml 中の
1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニル
-トリフェニルフォスフオラニルメチル)-



キシレン (3 ml) 中において、1-(0-
ニトロベンジルオキシカルボニル-トリフェ
ニルフォスフオラニルメチル)-4-(メチ
ルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン
(0.030 g) を溶解し、ピリジン 0.010
ml を加え次に混合物を N_2 下で 140°C で
40 分加熱する。キシレンを減圧下で除去し
次に残留物を溶離剤として 50% $\text{Et}_2\text{O} /$
 C_6H_6 を使用するシリカゲル上の分離用薄層
クロマトグラフィーによつて精製して 0-ニ
トロベンジル-1-カルバ-2-メチル-2-
ベネム-3-カルボキシレート (0.003
g) を得る。

IR (cm^{-1}): 1775 (β -ラクタム),
1720 エステル,
1630 (s = c) (100%)

NMR, δ : 2.18 s (CH_3 -), 2.86

CH_2 -d=c, 2.19 τ (トランス

$\text{C}-6\text{H}$, $J_{5-6} = 2.8\text{ Hz}$,

$J_{\text{gem}} = 1.6\text{ Hz}$), 3.5 τ (シス

$\text{C}-6\text{H}$, $J_{5,6} = 5\text{ Hz}$, J_{gem}

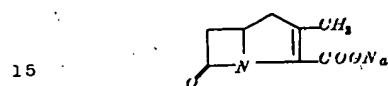
$= 1.6\text{ Hz}$), 4.2 m ($\text{C}-5\text{H}$),

5.72 τ (CH_2 - $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$),

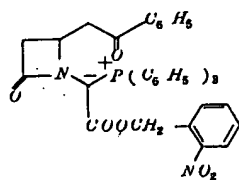
7.3-8.2 m (芳香族 H)

UV $\lambda_{\text{max}}^{270}$ (CH_2Cl_2), $\epsilon = 11450$

10 工程 F: ナトリウム-1-カルバー-2-メチ
ル-2-ベネム-3-カルボキシレ
ート



工程 B の生成物 0-ニトロベンジル-1-
カルバー-2-メチル-2-ベネム-3-カル
ボキシレート (0.010 τ) をジオキサン
20 (2 ml) 及び水 (2 ml) にとかし次に pH 7.7



メチルリチウムの代りに相当する量のフェ
ニルリチウム (またはフェニルマグネシウム
ブロマイド) を使用する以外例 39 の工程 D
10 に説明した方法によつて、1-(0-ニトロ
ベンジルオキシカルボニル-トリフェニル
オスフオラニルメチル)-4-(フェニルカル
ボニルメチル)-2-アゼチジノンが得ら
れる。

15 工程 B: 0-ニトロベンジル-1-カルバー
2-フェニル-2-ベネム-3-カル
ボキシレート

20

特開 昭53-87390(50)

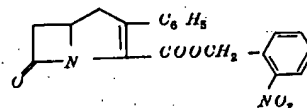
オスフェート緩衝液 (0.1 ml, 0.5 モル) を
加え次に混合物を N_2 の導入によつて脱酸素
化する。混合物を、冷たい指によつて冷却し
たバイレックス容器中で 350 nm 光を使用
して 1 時間光分解する。光分解混合物を酢酸
エチルで抽出する。水性相を凍結乾燥してナ
トリウム-1-カルバー-2-メチル-2-ベ
ネム-3-カルボキシレートを得る。

UV $\lambda_{\text{max}} = 265$ (H_2O)

例 40-41

ナトリウム-1-カルバー-2-フェニル-2
-ベネム-3-カルボキシレート

工程 A: 1-(0-ニトロベンジルオキシカル
ボニルトリフェニルオスフオラニ
ル-メチル)-4-(フェニルカル
ボニルメチル)-2-アゼチジノン



工程 A の生成物 1-(0-ニトロベンジル
オキシカルボニルトリフェニルオスフオラ
ニルメチル)-4-(フェニルカルボニルメ
チル)-2-アゼチジノン (0.030 τ) を
キシレン (3 ml) に溶解し、次に N_2 下で
140° で 40 分加熱する。キシレンを減圧
下で除去し次に残留物をシリカゲル上の分離
用 TLC によつて精製して 0-ニトロベンジ
ル-1-カルバー-2-フェニル-2-ベネム
-3-カルボキシレートを得る。

IR (cm^{-1}): 178.0 (μ -ラクタム),
172.2 (エステル),
161.0 ($\text{C}=\text{C}$)

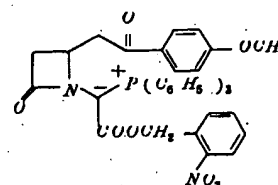
NMR (300 MHz) δ :

7.2-8.2 m (ArH), 5.6 τ (Ar-
 CH_2 -o), 4.4 m ($\text{C}-5\text{H}$),

例 4 2

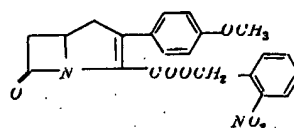
ナトリウム 1-カルバ-2-(*p*-メトキシフェニル)-2-ペネム-3-カルボキシレート

工程 A: 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニル-トリフエニルフォスフォルニルメチル)-4-(*p*-メトキシフェニルカルボキシメチル)-2-アゼチジノン



p-メトキシベンジルマグネシウムブロマイドの溶液 (50% $E_{12}O/THF$ 中 0.25 M 、0.8 ml) を N_2 下におき、そして 0° に冷却する。沃化第一銅 (0.019 g) を加え次に混合物を 0° で $\frac{1}{2}$ 時間攪拌する。

-ペネム-3-カルボキシレート



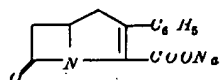
工程 U の生成物 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニル-トリフエニルフォスフォルニルメチル)-4-(*p*-メトキシフェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン (0.057 g) をキシレン 5 ml に溶解し、 N_2 下におき、そして 140° で 3 時間加熱する。キシレンを減圧下で除去し次に残留物を分離用 TLU (50% $E_{12}O/CH_2Cl_2$ / U_6H_5 シリカゲル G) によつて精製して生成物 0.005 g を得る。

$IR (cm^{-1})$: 1770 (β -ラクタム),
1720 (エステル),
1605 ($c=c$)

3.59 τ ($J = 7.5$, $J = 3$,
 $U-6 \alpha H$), 3.3 m ($U-1 H$),
3.1 τ ($J = 7.5$, $J = 1.5$,
 $U-6 \beta H$)

5 $UV \lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 268 及び 297

工程 U: ナトリウム-1-カルバ-2-フェニル-2-ペネム-3-カルボキシレート



例 3.9 の工程 F に説明した方法によつて 0-ニトロベンジル-1-カルバ-2-フェニル-2-ペネム-3-カルボキシレートを光分解してナトリウム-1-カルバ-2-フェニル-2-ペネム-3-カルボキシレートを得る。

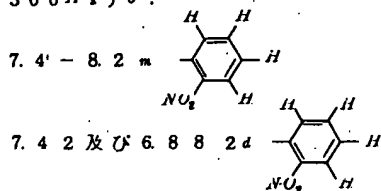
$UV \lambda_{max}^{H_2O}$ 295

THF 0.5 ml 中の 1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニル-トリフエニルフォスフォルニルメチル)-4-(フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン (0.034 g) を滴加する。混合物を 0° で 40 分攪拌する。 H_2O 中の NH_4Cl の飽和溶液を加え次に混合物を 15 分攪拌する。有機相を分離する。水性相を CH_2Cl_2 で 2 回抽出する。合した有機抽出液を乾燥し、蒸発して残留物を得、分離用 TLU によつて分離して生成物 0.011 g 及び回収抽出物 0.004 g を得る。

$IR (CHCl_3) cm^{-1}$: 1735 (β -ラクタム),
1665 (ケトン),
1605 (エステル)
 NMR, δ : 6.8-8.2 m (A_{rH}), 4.8-6.0 m (A_{rCH_2}), 3.9 τ (UCH_3)

工程 B: 0-ニトロベンジル-1-カルバ-2-(*p*-メトキシフェニル)-2

NMR (300 Hz) δ:



5.7 q (Ar-CH₂), 4.3 4 m (O-5H)

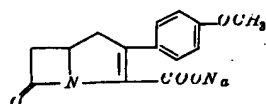
3.8 2 s (CH₂ O)

3.5 q (J = 8, J = 3, O-6αH),

3.2 8 d (J = 5, O-1H)

3.0 6 q (J = 8, J = 1.5, O-6βH)

工程 U: ナトリウム-1-カルバー-2-(p-
-メトキシフェニル)-2-ペネム
-3-カルボキシレート



工程 B の生成物 0-ニトロベンジル-1-

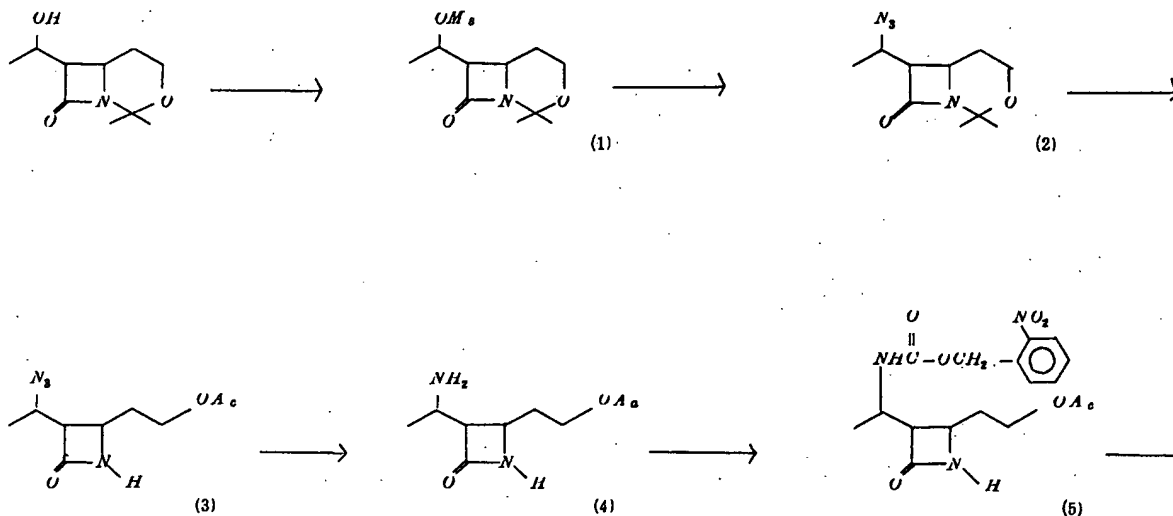
20 カルバー-2-(p-メトキシフェニル)-2

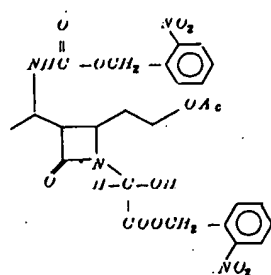
-ペネム-3-カルボキシレート 特開 昭53-87,390 (53)

をジオキサン 5 ml、EtOH 1 ml 及び H₂O 5 ml にとし、NaHCO₃ (2.2 g) 及び 10 % Pd/O₂ 触媒 10 g を加え次に混合物を 40 封度の H₂ 下で 45 分還元する。触媒を除去し次にジオキサン 1 ml 及び H₂O 1 ml で洗滌する。母液及び洗液を EtOAc 3 × 10 ml で抽出し次に凍結乾燥してナトリウム 1-カルバー-2-(p-メトキシフェニル)-2-ペネム-3-カルボキシレートを得る。
UV λ_{max} 295 nm (310 nm NH₂OH 消滅示差極大)。

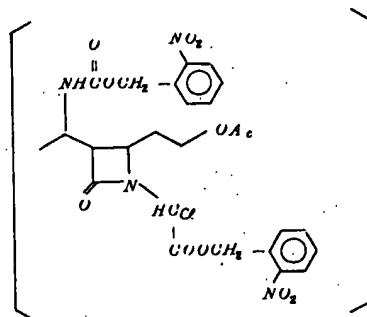
例 4 3

1-カルバー-2-ペネム-6α-(1-ア
ミノエチル)-3-カルボン酸の製造

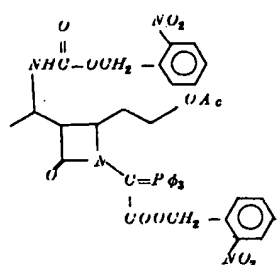




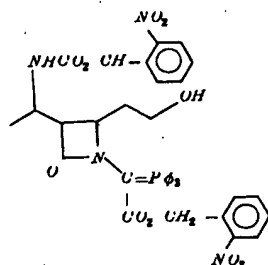
(6)



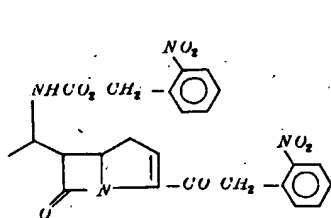
(7)



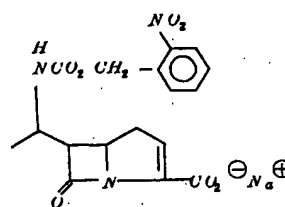
(8)



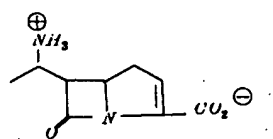
(9)



(10)

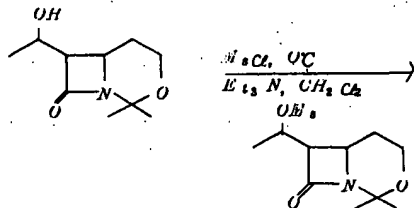


(11)



(12)

工程 A: 8-オキソ-2, 2-ジメチル-
7 α 及び β -(1-メタンスルフォ
ニルオキシエチル-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オク
タンの製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α 及び
 β -(1-ヒドロキシエチル)-3-オキサ
-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン
(1.2050 g, 0.00606 モル)を撹拌
しながら CH_2Cl_2 中で0℃で1.1等モル量の
メタンスルフォニルクロライド及びトリエチ
ルアミンで処理する。30分後に、反応混合
物を冷水、pH7フオスフェート緩衝液で洗滌
し、 MgSO_4 上で乾燥し次に真空蒸発する。残

留物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲ
ル、 $\text{EtOAc}/\text{ベンゼン}(1:1)$ 〕処理し
て生成物1.4001 g、0.00505 モル
(77%収率)を得る。

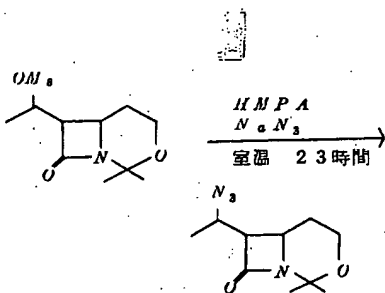
$\text{NMR}/\text{CDCl}_3(\delta)$:

1.33, 1.65 (2個の CH_3)
1.45 (d, CH_3 -O)
2.93, 2.96 (2個の CH_2 , CH_2SO_2)
3.0 (m, CH_2 -H)
3.3-4.00 (m, 3H, CH_2 -O 及び
 CH_2 -H)
5.00 (m, 1H, O, -H)

$\text{IR}/\text{ニート}(\mu\text{m})$: 5.71 (β -ラクタム)

7.36 及び 8.44 (SO_2)

工程 B: 8-オキソ-2, 2-ジメチル-
7 α 及び β -(1-アジドエチル)-
3-オキサ-1-アザビシクロ
[4, 2, 0]オクタンの製造

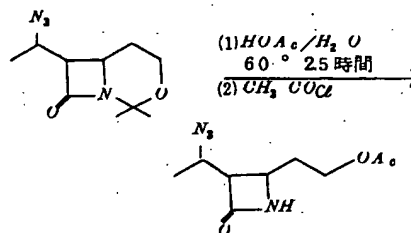


8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α 及び
 β -(1-メタンスルフォニルオキシエチル)
-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2,
0]オクタン(2.81 g, 0.0101 モル)
を HMPA 10 ml に懸濁し次に室温で撹拌し
ながら NaN_3 (0.78 g, 0.012 モル) で
2.3時間処理する。 HMPA を70℃で真空
除去する。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、 H_2O
で洗滌し、 MgSO_4 上で乾燥し、次に真空蒸発
する。残留物のカラムクロマトグラフィー
(シリカゲル1:2の $\text{EtOAc}/\text{ベンゼン}$)
は生成物1.56 g、0.0070 モル(70%)
を与える。

$\text{NMR}/\text{CDCl}_3(\delta)$:

1.36 (d, CH_3)
1.37, 1.70 (2個の CH_3)
2.67-3.03 (m, CH_2 -H)
3.33-4.00 (m, CH_2 -O 及び CH_2 -H)
 $\text{IR}/\text{ニート}(\text{mm})$: 4.74 ($-\text{N}_3$)
5.75 (β -ラクタム)

工程 C: トランス-3-(1-アジドエチル)-
4-(2'-アセトキシエチル)-
2-アゼチジノンの製造



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7 α 及び
 β -(1-アジドエチル)-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン

(1.31 g, 0.00586 mol) を H_2O / H_2O (4:1) 80 ml に溶解し次に 65° で25時間加熱する。 H_2O 及び H_2O を真空除去する。残留物にベンゼンを加え、そして再蒸発して微量の水を除去する。次に残留物を CH_2Cl_2 5.0 ml に溶解し、 0° に冷却し次にピリジン及び塩化アセチルのそれぞれ1.1モルで処理する。氷浴を20分後に除きそして混合及び攪拌を更に20分づける。真空蒸発後に、残留物をクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:1の $E:OAc$ / ベンゼン)して生成物 0.800 g、0.00354 mol (収率60%) を得る。

$NMR/CDCl_3$ (δ):

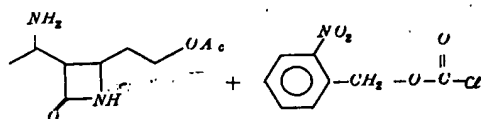
- 1.37, 1.48 (2個の d 対 CH_3 -)
2.03 (s , CH_3CO)
1.60 - 2.33 (m , CH_2O)
2.50 - 3.17 (m , O_2-H)
3.40 - 4.00 (m , C_4-H 及び $>-H$)
4.13 (t , CH_2-O-)

0.658 g (0.00328 mol, 収率90%) を得る。

$NMR/CDCl_3$ (δ):

- 1.15 及び 1.20 (2個の d , CH_3)
2.05 (s , CH_3CO)
2.33 - 3.0 (m , C_3-H 及び NH_2)
3.02 - 3.80 (m , C_4-H 及び $>-H$)
4.15 (t , CH_2O)
7.15 (ブロード, $N-H$)
 $IR/ニート$ (μm): 3.05 (NH)
5.62 - 5.81 ($C=O$)

工程 E: トランス-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



20

特開 昭53- 87390(55)

6.67 (ブロード, NH)

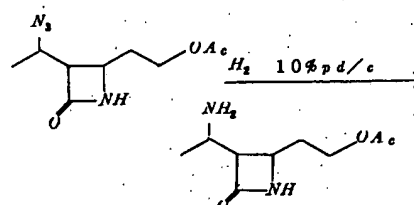
$IR/ニート$ (μm): 3.05 (NH)

4.74 (N_2)

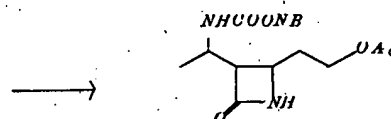
5.62 - 5.81 ($C=O$)

8.19 (OAc)

工程 D: トランス-3-(1-アミノエチル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造



トランス-3-(1-アジドエチル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.824 g, 0.00364 mol) を $E:OAc$ に溶解し次に 40° 封度の H_2 下で10% Pd/C 0.824 g を使用して1時間水素添加する。 IR は N_2 吸収の消失を示す。触媒を除去し次に溶液を真空蒸発して生成物



トランス及びシス-3-(1-アミノエチル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.6575 g, 0.00328 mol) を CH_2Cl_2 1.0 ml に溶解し、 0° に冷却し次にピリジン及び0-ニトロベンジルクロロホルメートのそれぞれ1.1モルで処理する。反応混合物を 0° で20分攪拌し、氷浴を除きそして攪拌を更に30分づける。溶液を CH_2Cl_2 でうすめ、 H_2O で洗滌し、乾燥し次に真空蒸発する。残留物のクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:1のベンゼン/ $E:OAc$)は生成物 0.7790 g (0.00206 mol, 収率63%) を与える。

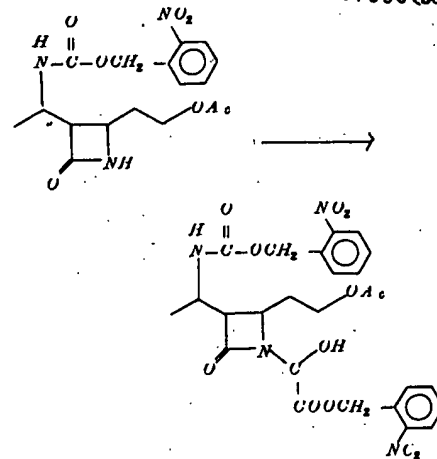
$NMR/CDCl_3$ (δ):

1.32 (d , CH_3)

2.03 (s , CH_3CO)

2.81 - 3.15 (m, C_3H)3.33 - 3.75 (m, $\text{HN}-\text{H}$)4.13 (t, CH_2O)5.48 (s, ArCH_3)5.60 (ブロード, NHCOO)6.81 (ブロード, NH)7.25 - 8.25 (m, ArH)IR/ニート (μm): 3.03 (NH)5.65 - 5.88 ($\text{C}=\text{O}$)6.53 及び 7.43 (NO_2)

工程 F: トランス 1 - (0 - ニトロベンジル
オキシカルボニルヒドロキシメチル)
- 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオ
キシカルボニルアミノエチル) - 4
- (2' - アセトキシエチル) - 2
- アゼチジノンの製造



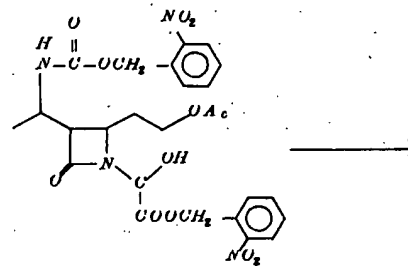
ジ - 0 - ニトロベンジル - タータレートから製造したオルト - ニトロベンジルグリオキサレート (0.650 g, 0.00153 モル) をベンゼン 20 ml に溶解し次に C_6H_6 を含有するジェーン・スターク水分離器を使用して 1 時間還流する。トランス - 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチ

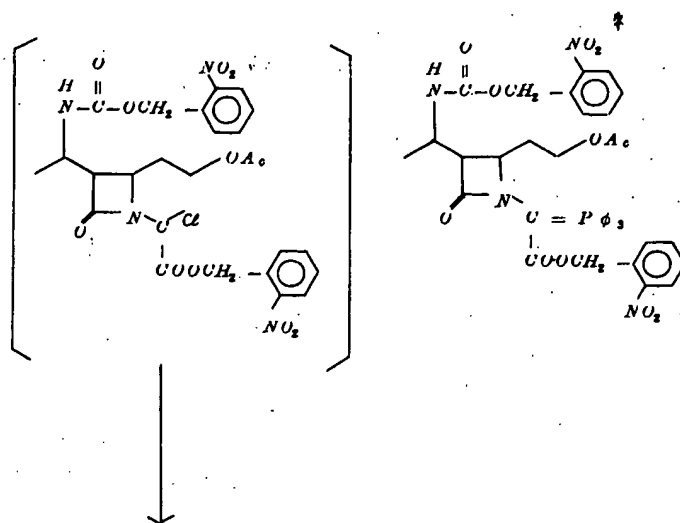
ル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2' - アゼチジノン (0.580 g, 0.00153 モル) を加え次に混合物を 8 時間還流し、冷却し、蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、1 : 1 の $\text{Et}_2\text{O} / \text{ベンゼン}$) して生成物 0.775 g (0.00132 モル、収率 87%) を得る。

NMR/ CDCl_3 (δ):1.31 (d, CH_3)2.03 (s, CH_3COO)3.11 (m, C_3-H)3.30 - 4.20 (m, C_4-H , CH_2OAc) $\text{NH}-\text{H}$, $\text{HC}-\text{OH}$)4.35 (ブロード, OH)5.25 - 5.80 (m, ArCH_3 , NHCOO)7.40 - 8.20 (m, ArH)IR/ニート (μm):2.98 (ブロード, OH , NH)5.65 - 5.38 ($\text{C}=\text{O}$)6.53, 7.43 (NO_2)

(204)

工程 G: トランス 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルクロロメチル)
- 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオ
キシカルボニルアミノエチル) - 4
- (2' - アセトキシエチル) - 2
- アゼチジノンの製造





トランス-1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(0.775g, 0.00132モル)を、-20°でTHF中でピリジン及び δUCl_2 のそれぞれ1.2等モル量で処理する。20分後に、冷却浴を除きそして攪拌を更に20分づける。反応混合物をベンゼンでうすめ、 H_2O を過し次に蒸発してクロロ生成物を得る。これを直接に次の反応に使用する。

工程H: トランス-1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンの製造

前記からのトランス-1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-3-

-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノンをDMF 4.0 mlに溶解し次に25℃で1.0時間DMF 3.0 ml中のトリフェニルフォスフィン(0.414g, 0.00158モル)で処理する。DMFを真空下で除去し次に残留物を CHCl_3 に入れ、pH7フォスフェート緩衝液で処理し、乾燥し次に蒸発する。残留物のカラムクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:1のEtOAc/ベンゼン)は、生成物0.700g(0.000842モル、収率64%)を与える。

NMR/ CDCl_3 (δ):

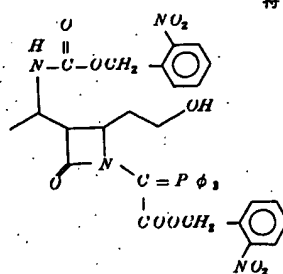
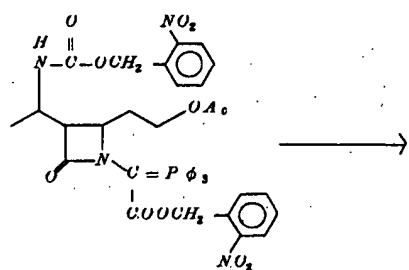
- 1.31 (d, CH_3)
- 2.03 (s, CH_3 , COO)
- 3.11 (m, C_2 , -H)
- 3.30 - 4.20 (m, C_4 , -H, CH_2 , OAc , $\text{NH} > -\text{H}$)
- 5.25 - 5.80 (m, Ar , CH_2 , NHCO)

7.28 - 8.18 (m, 4H)

IR/ニート (μm):2.98 (NH), 5.65 - 5.88 (β -
ラクタム, アセテート, カーボネート)

6.17 (エステルカルボニル)

工程 I: トランス-1-(0-ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフロニルメチル)-3-(1-
0-ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル)-4-(2'-
ヒドロキシエチル)-2-アゼチジ
ノンの製造



トランス-1-(0-ニトロベンジルオキ
シカルボニルトリフェニルオスフロニル
メチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオ
キシカルボニルアミノエチル)-4-(2-
アセトキシエチル)-2-アゼチジノン
(0.700g, 0.000842モル)を無水
メタノール10mlに溶解し次に N_2 中におい
て室温(25℃)でナトリウムメトキシド
(0.0500g, 0.000926モル)で処
理する。溶液を室温1時間攪拌する。
 MgOH を真空除去した後、残留物を

CH_2Cl_2 に入れる。溶液をpH7フオスフエー
ト緩衝液で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残
留物のカラムクロマトグラフィー処理(シリ
カゲル、2:1の EtOAc /ベンゼン)によ
つて、生成物0.455g(0.000575モ
ル, 収率68%)を得る。

NMR/ CDCl_3 (δ):1.31 (d, CH_3)2.40 - 4.50 (m, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$,
 $\text{CH}_2\text{-OAc}$, $\text{NH}_2\text{-H}$)5.00 - 6.00 (m, ArCH_2 , -N-C(=O)-)7.28 - 8.10 (m, ArH)IR/ニート (μm):

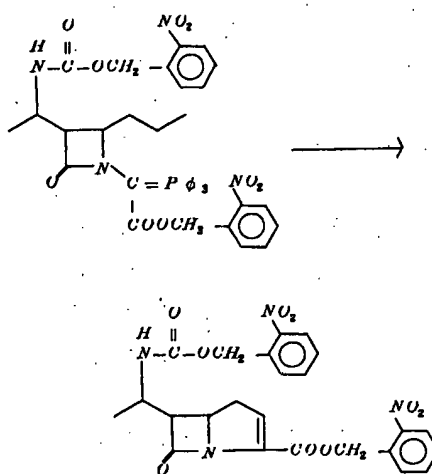
3.0 (ブロード, NH 及び OH)

5.65 - 5.88 (β -ラクタム, カー
ボネート)

6.17 (エステルカルボニル)

工程 J: 0-ニトロベンジル-1-カルバ
2-ペネム-6 α -(1-0-ニト
ロベンジルオキシカルボニルアミノ

エチル)-3-カルボキシレートの
製造



トランス-1-(0-ニトロベンジルオキ
シカルボニルトリフェニルオスフロニル
メチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオ
キシカルボニルアミノエチル)-4-(2'

-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン
 (0.0792g, 0.00010モル)を、
 N₂ 下において DMSO/AC₂O (1:1) 4
 ml に 3 時間で溶解する。DMSO 及び AC₂O
 を真空下で除去する。残留物を分離用 T.L.C
 (シリカゲル、1:3 の EtOAc/ベンゼン)
 によつて精製して生成物 0.1260g
 (0.0247 ミリモル、収率 25%) を得る。

NMR/CDCl₃ (δ):

- 1.40 (q, CH₃)
 2.91 (m, C₁-H)
 3.45 (m, C₆-H)
 4.25 (m, C₅-H 及び ^N>-H)
 5.05 (d, N-H)
 5.50-5.83 (m, CH₂-Ar)
 6.60 (m, C=C-H)
 7.33-8.33 (m, Ar-H)

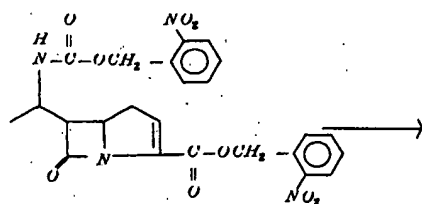
IR/ニート (μm):

- 3.0 (N-H)
 5.63 (μ-ラクタム, C=O)

オルト-ニトロベンジル 1-カルバ-2-
 ペネム-6α-(1-0-ニトロベンジルオ
 キシカルボニルアミノエチル)-3-カルボ
 キシレート (2.1 mg) を、0.50 N pH 7 フオ
 スフェート緩衝液 0.01 ml を含有する p-ジ
 オキサン 2 ml 及び水 2 ml に溶解する。溶液を
 脱酸素し次に 350 nm の光に 1 時間さらす。
 溶液を酢酸エチルで充分に抽出する。水溶液
 を凍結乾燥して生成物を得る。

- UV_{max} 265 nm 電気泳動は陽極に向つて
 移動する単一の生物活性スポットを示す。

工程 L: 1-カルバ-2-ペネム-6α-
 (1-アミノエチル)-3-カルボ
 ン酸の製造



特開 昭53-87390 (59)
 5.81 (エステル, カルバメート,

U=O)

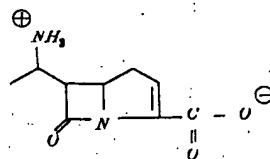
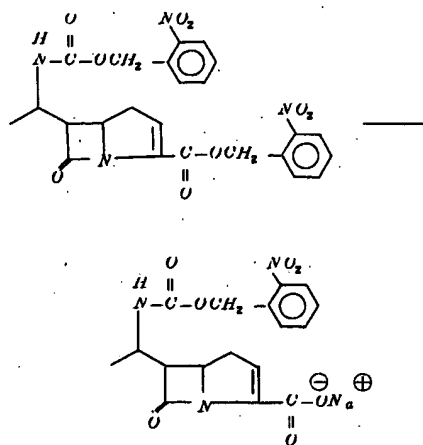
6.58 及び 7.46 (NO₂)

工程 K: ナトリウム-1-カルバ-2-ペネ

ム-6α-(1-0-ニトロベンジ

ルオキシカルボニルアミノエチル)

-3-カルボキシレート の製造



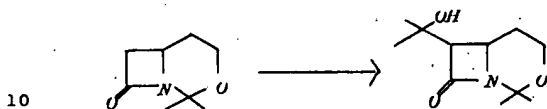
オルト-ニトロベンジル 1-カルバ-2-
 ペネム-6α-(1-0-ニトロベンジルオ
 キシカルボニルアミノエチル)-3-カルボ
 キシレート (4.0 mg) を 0.50 N pH 2 フオス
 フェース緩衝液 0.03 ml を含有する p-ジ
 オキサン 4 ml 及び水 4 ml に溶解する。溶液を脱
 酸素し次に 350 nm の光に 2 ½ 時間さらす。
 溶液を 0.50 N pH 7 フオスフェート緩衝液
 0.04 ml の添加によつて中和し次に酢酸エチ
 ルで充分に抽出する。水溶液を凍結乾燥して
 生成物を得る。UV_{λmax} 265 nm。電気泳
 動は、双性イオンとして移動する単一の生物
 活性スポットを示す。

例 44

ナトリウム-1-カルバ-2-ペネム-6α

-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-
3-カルボキシレート¹の製造

工程 A: 8-オキソ-2, 2-ジメチル-
7 α 及び β -(1-ヒドロキシ-1-
メチル)エチル-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オク
タンの製造



縮合において、8-オキソ-2, 2-ジメ
チル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,
2, 0]オクタンとアセトアルデヒドの代り
15 にアセトンの相当量を使用する以外は例 8 の
工程 B の方法によつて、75%の収率で標記
生成物が得られる。

NMR/ $CDCl_3$ (δ):

1.23 及び 1.30 (s , CH_3 -C-OH
20 1.37 及び 1.70 (s , CH_3 -N)

例 43 の工程 C に説明したような 8-オキ
ソ-2, 2-ジメチル-7 α -(1-ヒドロ
キシ-1-メチル)エチル-3-オキサ-1
-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの加
5 水分解次で例 43 の工程 C による生成物のア
シル化は、45%の収率でトランス-3-
(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-4-
(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジ
ノンを与える。

10 NMR/ $CDCl_3$ (δ):

1.23 及び 1.33 ($2s$, CH_3 -C)
1.70-2.20 (m , $-CH_2-$)
2.03 (s , CH_3 -CO)
2.85 (d , C_3 -H, $J_{3,4}=2.0$)
3.20 (ブロード, OH)
15 3.53-3.83 (2個のトリプレット
 C_4 -H, $J_{3,4}=2.0$)
4.03-4.26 (m , $-CH_2-O$)
7.0 (ブロード, NH)

20 IR/フィルム(μm):

特開 昭53- 87390(60)

1.60-1.90 (m , CH_2 - CH_2 -O)

2.80 (d , C_7 -H, $J_{6,7}=2.0$)

2.93 (s , OH)

3.40-3.63 (2個のトリプレット,
 C_6 -H, $J_{6,7}=2.0$)

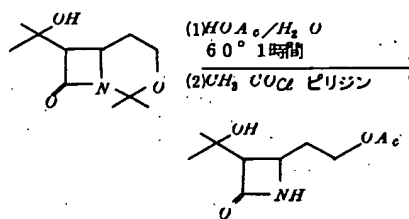
3.73-3.93 (m , C_4 -H)

IR/フィルム(μm):

2.90 (OH)

5.78 ($C=O$)

工程 B: トランス-3-(1-ヒドロキシ-
1-メチル)エチル-4-(2'-
アセトキシエチル)-2-アゼチジ
ノンの製造

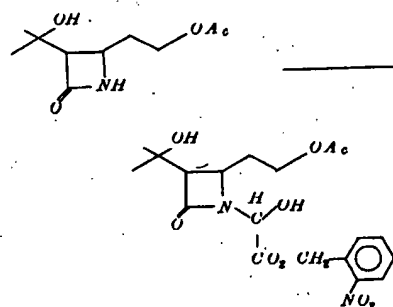


3.0 (ブロード, NH 及び OH)

5.78 ($C=O$, β -ラクタムエステ
ル)

8.06 (OAc)

工程 C: トランス1-(0-ニトロベンジル
オキシカルボニルヒドロキシメチル)
-3-(1-ヒドロキシ-1-メチ
ル)エチル-4-(2'-アセトキ
シエチル)-2-アゼチジノンの製
造



例43の工程Fに説明したようなトランス
-3-(1-ヒドロキシ-1-メチル)-エ
チル-4-(2'-アセトキシエチル)-2
-アゼチジノンと0-ニトロベンジルグオキ
シレートとの縮合は、66%の収率で所望の
生成物を与える。

NMR/ $CDCl_3$ (δ):

1.26 - 1.43 (2個のダブルット,

CH_3 - $\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}-OH$), 2.03 (s, CH_3CO)

1.80 - 2.30 (m, $-CH_2-$)

3.00 (d, C_3-H)

3.28 (s, $\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}>-OH$)

3.80 - 4.40 (m, C_4-H 及び

CH_2-O)

5.10 - 5.80 (m, $N-C-H$ 及び

CH_2-Ar)

7.50 - 8.30 (m, $Ar-H$)

IR/ニート (μm):

2.90 ($O-H$)

例43の工程Gに説明したようにトランス
-1-(0-ニトロベンジロキシカルボニ
ルヒドロキシメチル)-3-(1-ヒドロキ
シ-1-メチル)エチル-4-(2'-アセト
キシエチル)-2-アゼチジノンを塩化チオ
ニル及びピリジンと反応せしめて所望のクロ
ロ化合物を得、これを例43の工程Hにおけ
るようにトリフェニルホスフィンと反応せ
しめて63%の収率で所望の生成物を得る。

NMR/ $CDCl_3$ (δ):

1.00 - 1.40 (s, ブロード, $CH_3-\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}-OH$)

2.01 (s, CH_3CO)

1.80 - 2.60 (m, $-CH_2-$ 及び OH)

2.90 (d, C_3-H)

3.60 - 4.40 (m, C_4-H 及び CH_2O)

5.0 - 5.80 (m, CH_2Ar)

7.20 - 8.10 (m, $Ar-H$)

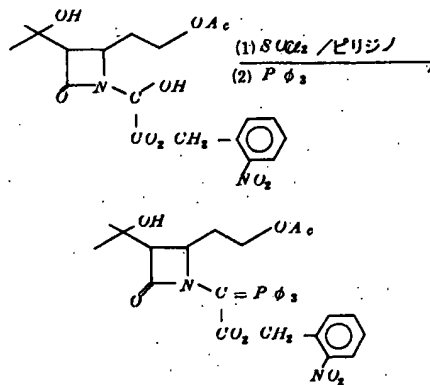
IR/ニート (μm):

2.95 ($O-H$)

5.71 ($C=O$, β -ラクタムエステ
ル)

6.58 及び 7.46 (NO_2)

工程D: トランス-1-(0-ニトロベンジ
ロキシカルボニルトリフェニル
ホスフィンメチル)-3-(1-
ヒドロキシ-1-メチル)エチル
-4-(2'-アセトキシエチル)-
2-アゼチジノンの製造

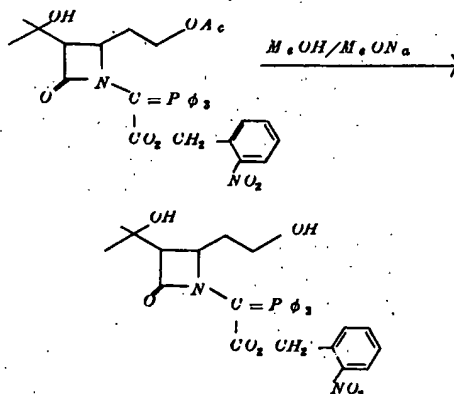


5.78 ($C=O$, β -ラクタム 及び ア
セテート)

6.17 ($C=PPh_3$)

$C=O$

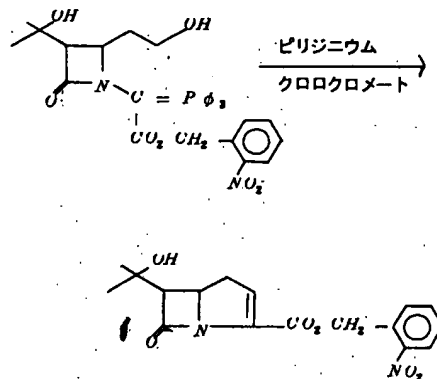
工程E: トランス-1-(0-ニトロベンジ
ロキシカルボニルトリフェニル
ホスフィンメチル)-3-(1-
ヒドロキシ-1-メチル)エチル
-4-(2'-ヒドロキシエチル)-
2-アゼチジノンの製造



6.17 (C=Pφ₃)

C=O

工程 F : 0-ニトロベンジル 1-カルバー 2-
 -ペネム-6α-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-3-カルボ
 キシレート の製造



例 43 の工程 I に説明したようにトランス
 -1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニ
 ルトリフェニルフォスホラニルメチル)-
 3-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル
 -4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼ
 テジノンをナトリウムメトキシド及びメタノ
 ールで加水分解すると、93%の収率で所望
 の生成物が得られる。

NMR/CDCl₃(δ):

0.93-1.26 (d, ブロード,
 CH₃, >C-OH)
 1.80-2.60 (m, -CH₂- 及び OH)
 2.86 (d, C₃-H)
 3.10-3.90 (m, ブロード, C₄-H
 及び CH₂ O)
 4.80-5.50 (m, CH₂ Ar)
 7.10-8.00 (m, ArH)

IR/フィルム(μm):

2.98 (O-H)
 5.78 (C=O, β-ラクタム)

トランス-1-(0-ニトロベンジルオキ
 シカルボニルトリフェニルフォスホラニル
 メチル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチル)
 エチル-4-(2-アセトキシエチル)-2-
 アゼテジノン(0.1252g, 0.00020
 モル)をCH₂Cl₂ 10mlに溶解し次に徐々に
 25℃で20分にわたってピリジウムクロロ
 クロメートのCH₂Cl₂懸濁液20mlに加える。
 添加完了後に、攪拌を更に3.0分づける。
 次に反応混合物を濾過し次に濾液をpH3次で
 pH7の緩衝溶液で洗滌し、無水のMgSO₄上で
 乾燥しそれから蒸発する。分離用TLC
 (シリカゲル、EtOAc)は生成物0.0248
 g(0.0716ミリモル, 収率36%)及び
 回収出発物質0.0344g(0.0550ミリ
 モル, 27%)を与える。

NMR/CDCl₃(δ):

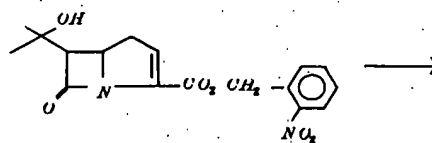
1.35 及び 1.43 (2s, CH₃-C-OH)
 1.83 (ブロード, OH)
 2.91 (2個のトリプレット, C₁-H)

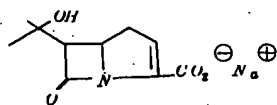
3.33 (d, C₆-H, J_{5,6}=3.0)
 4.33 (2個のトリプレット,
 C₅-H, J_{5,6}=3.0)
 5.71 (q, CH₂ Ar)
 6.58 (t, C=CH)
 7.30-8.30 (m, Ar)

IR/CH₂Cl₂からのフィルム(μm):

3.0 (ブロード, O-H)
 5.65 (C=O, β-ラクタム)
 5.81 (C=O, エステル)
 6.25 (C=C)
 6.58 及び 7.46 (NO₂)

工程 G : ナトリウム 1-カルバー 2-ペネム
 -6α-(1-ヒドロキシ-1-メ
 チル)エチル-3-カルボキシレ
 ートの製造





例39の工程Fに説明したように0-ニトロベンジル-1-カルバ-2-ペネム-6α-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-3-カルボキシレートの光分解は、ナトリウム1-カルバ-2-ペネム-6α-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-3-カルボキシレートを与える。

UV/H₂ O (mμ) λ_{max} = 265

NMR/D₂ O バリアン δ C-3 0 0 (δ): 1.3 1 及び 1.3 6 (s, CH₃-C)

2.9 0 (m, C₁-H)

3.4 7 (d, C₅-H)

4.2 7 (2個のトリプレット, C₅-H)

6.3 0 (t, C=CH)

メチルリチウム (E: O/C₆H₅ 中 1.3 m 溶液 1.3.3 ml) を5分にわたって滴加し次に混合物を1.0分攪拌する。THF 2.0 ml 中の0-ニトロベンジルオキシカルボニルクロライド (3.5 6 g, 0.0 1 6 5 モル) を10分にわたって滴加し次に混合物を-78℃で45分攪拌する。混合物をpH 7 のフオスフエート緩衝液 2.0 ml (0.5 モル) 及び水で処理する。有機相を分離しそして水性相をCH₂Cl₂ で抽出する。合した有機抽出液を乾燥し次に蒸発する。残留物を50% EtOAc / シクロヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して8-オキソ-2, 2-ジメチル-7α-(1(α)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ-[4, 2, 0]-オクタン (0.7 1 7 g) を得る。

IR cm⁻¹: 1760 β-ラクタム,

1730 カーボネート,

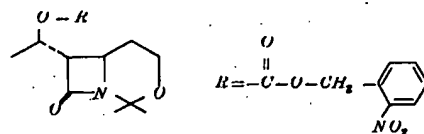
1512 ニトロ

例 4 5

ナトリウム1-カルバ-2-(p-メトキシフェニル)-6α-(1-(α)-ヒドロキシエチル)-2-ペネム-3-カルボキシレート

の製造

工程A: 8-オキソ-2, 2-ジメチル-7α-(1(α)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ-[4, 2, 0]-オクタン



8-オキソ-2, 2-ジメチル-7α-(1(α)-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン (3.0 g, 0.0 1 5 モル) を THF 4.0 ml にかしそしてN₂ 下で-78℃に冷却する。

NMR, δ: 1.4 1 及び 1.7 3, 2 s (ゲムジメチル), 1.4 5 d (CH₃-C), 1.8 5 m (C-5 H), 2.9 6 d, d (j = 2, j = 8, C-7 H), 3.5 3 m (C-6 H), 3.8 1 d d (C-4 H), 5.0 3 m (CH₂-C), 5.5 3 s (Ar-CH₂-C), 7.3 5 - 8.1 5 m (Ar-H)

8-オキソ-2, 2-ジメチル-7α-(1(α)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ-[4, 2, 0]-オクタン (0.6 7 0 g) も得られる。

IR, cm⁻¹: 1760 (β-ラクタム),

1730 (カーボネート),

1512 (ニトロ)

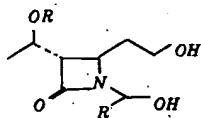
NMR, δ: 1.4 及び 1.7 3, 2 s (ゲムジメチル), 1.5 d (CH₃-C'-H),

1.85 m (C-5H), 3.14
 d d (j=2, j=5, C-7H),
 3.53 m (C-6H), 3.85
 d d (C-4H), 5.2 m
 (CH₃-C-H), 5.56
 (A+CH₂-O), 7.9-8.25 m
 (A+H)

また、2つの異性体の混合物であるフラク
 ション(1.70.79)が得られる。これは、
 反復クロマトグラフィーによつて分離するこ
 とができる。

シエチル)-2-アゼチジノンである。これ
 は、更に精製することなしに次の工程に使用
 する。

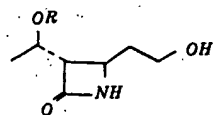
工程C: トランス1-(0-ニトロベンジル
 オキシカルボニルヒドロキシメチル)
 -3-(1(5)-0-ニトロベンジル
 オキシカルボニルオキシエチル)-
 4-(2-ヒドロキシエチル)-2
 -アゼチジノン



ベンゼン(20 ml)中の工程Bからのトラ
 ンス-3-(1(5)-0-ニトロベンジルオキ
 シカルボニルオキシエチル)-4-(2-ヒ
 ドロキシエチル)-2-アゼチジノンに、0
 -ニトロベンジルグリオキサレート(ベンジ
 ルグリオキサレートに対して例1の工程Aに

特開 昭53- 87390(64)

工程B: トランス-3-(1(5)-0-ニトロ
 ベンジルオキシカルボニルオキシエチ
 ル)-4-(2-ヒドロキシエチル)
 -2-アゼチジノン

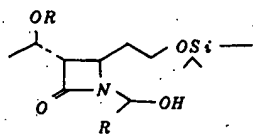


8-オキソ-2,2-ジメチル-7α-
 (1(5)-0-ニトロベンジルオキシカルボ
 ニルオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビ
 シクロ-(4,2,0)オクタン(1.389)
 を酢酸(16 ml)に溶解し、水を加え次に混
 合物を65°で1.5時間加熱する。溶剤を減
 圧下で除去し次に残留物をキシレン10 mlに
 入れ、キシレンを減圧蒸発し次にこの方法を
 2回反復する。残留物は、粗製のトランス-
 3-(1(5)-0-ニトロベンジルオキシカル
 ボニルオキシエチル)-4-(2-ヒドロキ

説明したようにジ-0-ニトロベンジルター
 タレートに55g及び過酸素酸0.92gから
 製造した)を加える。水をつかまいるために
 C₆H₅を有するジエーン・スターク装置を使用
 して一夜還流する。混合物を冷却し、伊過し
 蒸発し次に溶離剤として70% EtOAc/C₆H₆
 を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー
 処理してジオール(0.825g)を得る。
 IRcm⁻¹: 3400(OH), 1740(β-
 ラクタム, カーボネートエステル)
 1520(ニトロ)。

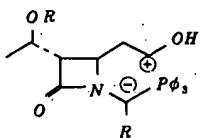
NMR. δ: 1.43及び1.41, 2d(CH₂-C-H)
 2.0m(CH₂-CH₂-OH), 3.27q
 (C-3H), 3.8m(CH₂-CH₂-OH及
 びC-4H), 5.18m(CH₂-C-
 H), 5.52及び5.6(A+CH₂-O),
 7.43-8.2m(A+H)。

工程 D : トランス 1 - (0 - ニトロベンジル
オキシカルボニルヒドロキシメチル)
- 3 - [1 (a) - 0 - ニトロベンジルオ
キシカルボニルオキシエチル] - 4
- (2 - ϵ - プチルジメチルシリル
オキシ) エチル - 2 - アゼチジノン



トランス 1 - (0 - ニトロベンジルオキシ
カルボニルヒドロキシメチル) - 3 - [1 (a)
- 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキ
シエチル] - 4 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 2 - アゼチジノン (0.825 g) を D.M.F
10 ml に溶解し次に ϵ - プチルジメチルクロ
ロシラン (0.250 g) 及びトリエチルアミ
ン (0.233 g) で処理する。混合物を室温
で 1/2 時間攪拌する。水を加え次に混合物をエ

ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジ
ノン



トランス 1 - (0 - ニトロベンジルオキシ
カルボニルヒドロキシメチル) - 3 - [1 (a)
- 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキ
シエチル] - 4 - (2 - ϵ - プチルジメチル
シリルオキシ) エチル - 2 - アゼチジノン
(0.845 g) を、例 1 の工程 B に説明した
方法によつて $SOCl_2$ (0.11 ml) 及びピリジン
(0.13 ml) で処理し、次にそのようにして
得られたクロロ化合物を例 1 の工程 C の方法
によつてトリフェニルフォスフィン (0.397
g) で処理してイリドシリルエーテルの D.M.
F 溶液を得る。この溶液に、濃 HCl 、0.1 ml

ーテルで 3 回抽出する。エーテル抽出液を水
で 4 回洗滌し、乾燥し、蒸発し次に残留物を
50% $EtOAc/C_6H_{12}$ を使用してシリカゲル上
でクロマトグラフィー処理してシリルエーテ
ル 0.845 g を得る。

IR, cm^{-1} : 3350 (OH) , 1750 (β -
ラクタム、エステル及びカーボネー
ト) : 1525 (ニトロ) 。

NMR, δ : 0.06 s (CH_3Si) , 0.86 s
(CH_3-C-Si) , 1.43 d ($CH_2-\overset{H}{C}$) ,
2.03 m (CH_2-CH_2-O) , 3.26 q
($C-3H$) , 3.76 m (CH_2-CH_2-O
及び $C-4H$) , 5.06 m ($CH_2-\overset{H}{C}$) ,
5.53 及び 5.63 ($ArCH_2-O$) ,
7.33 - 8.26 m (ArH) 。

工程 E : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフオラニルメチル) - 3 - [1
(a) - 0 - ニトロベンジルオキシカル
ボニルオキシエチル] - 4 - (2 -

を加え、混合物を 25℃ で 10 分攪拌する。
溶剤を減圧下で除去し次に残留物を CH_2Cl_2 に
入れ次に 5% $NaHCO_3$ 溶液で洗滌し、乾燥し
蒸発し次に 70% $EtOAc/C_6H_{12}$ を使用してシ
リカゲル上でクロマトグラフィー処理してト
ランス - 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカル
ボニルトリフェニルフォスフオラニルメチ
ル) - 3 - [1 (a) - 0 - ニトロベンジルオ
キシカルボニルオキシエチル] - 4 - (2 -
ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン
(0.750 g) を得る。

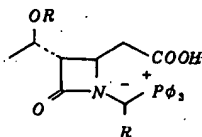
IR, cm^{-1} : 3400 (OH) , 1740 (β -
ラクタム及びカーボネート) ,
1620 (エステル) , 1522
(ニトロ) 。

NMR, δ : 1.36 d ($CH_2-\overset{H}{C}$) , 1.9 m
(CH_2-CH_2-OH) , 3.58 m 及び
3.8 m (CH_2-CH_2-OH 及び $C-4H$)
5.12 m ($CH_2-\overset{H}{C}$) , 5.2 - 5.85

$m (ArCH_2-O), 7.4 \sim 8.2 m (ArH)$

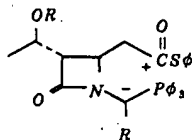
$m.s. : m^+ = 792$

工程 F : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフオラニルメチル) - 3 - [1
(a) - 0 - ニトロベンジルオキシカル
ボニルオキシエチル] - 4 - (カル
ボキシメチル) - 2 - アゼチジノン



工程 E の生成物 (0.700 g) を例 39 の
工程 A の方法によつてジヨンス試薬で酸化し
てカルボン酸を得る。

工程 G : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフオラニルメチル) - 3 - [1 (a)



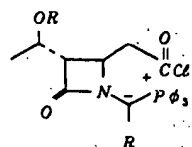
工程 G の生成物を、例 39 の工程 C にのべ
た方法によつてチオフエノール及びピリジン
で処理せしめてチオエステル (0.586 g)
を得る。

IR, cm^{-1} : 1750 (β - ラクタム及びカー
ボネート), 1700 (チオエス
テル), 1620 (エステル),
1520 (ニトロ) 。

工程 I : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフオラニルメチル) - 3 - [1
(a) - 0 - ニトロベンジルオキシカル
ボニルオキシエチル] - 4 - (p -
メトキシフェニルカルボニルメチル)
- 2 - アゼチジノン

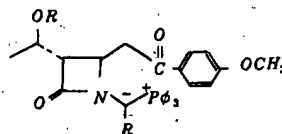
特開 昭53- 87390 (66)

- 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルオキシエチル] - 4 - (クロロ
カルボニルメチル) - 2 - アゼチジ
ノン



工程 F の生成物を例 39 の工程 B の方法に
よつて塩化オキサリルで処理して酸クロライ
ドを得る。

工程 H : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフオラニルメチル) - 3 - [1 (a) - 0 - ニトロベン
ジルオキシカルボニルオキシエチル] - 4
- (フェニルチオカルボニルメチル) - 2 -
アゼチジノン

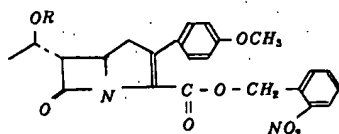


p - メトキシフェニルマグネシウムブロマ
イドの溶液 (4 ml, 0.25 モル) を N_2 下
において乾燥フラスコ中に入れそして 0° に冷
却する。 CuI (0.110 g) を加え次に混合
物を N_2 下で 0.5 時間撹拌する。 THF (5
ml) に溶解した工程 H からのチオエステル
(0.224 g) を滴加し次で Et_2O (5 ml) を
加える。混合物を $0 \sim 5^\circ$ で 45 分撹拌する。
飽和 NH_4Cl を加え次に混合物を 15 分空気に
開放撹拌する。 CH_2Cl_2 を加え次に相を分離す
る。水性相を CH_2Cl_2 で 1 回抽出し次に全体の
有機相を乾燥し次に蒸発する。分離用 TLC
によつて精製してケトン (0.138 g) を得
る。

IR, cm^{-1} : 1742 (β -ラクタム及びカーボネート), 1670 (ケトン), 1620 (エステル), 1520 (ニトロ)。

NMR : 3.92 (OCH_3)

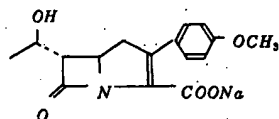
工程 J : 0-ニトロベンジル 1-カルバ-2-(p -メトキシフェニル)-6 α -[1(a)-0-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル]-2-ペネム-3-カルボキシレート



トランス-1-(0-ニトロベンジロキシカルボニルトリフェニルフォスファニルメチル)-3-[1(a)-0-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル]-4-(p -

6.8-8.3 m (ArH)。

工程 K : ナトリウム 1-カルバ-2-(p -メトキシフェニル)-6 α -[1(a)-ヒドロキシエチル]-2-ペネム-3-カルボキシレート



工程 J の生成物 (0.020 g) をジオキサ ン 6 ml に溶解し、 NaHCO_3 の 1 mg/ml 溶液 2.7 ml を加え次で H_2O 3.3 ml 及び EtOH 1.2 ml を加える。10% Pd/C (0.020 g) を加え、次に混合物を 40 封度 H_2 圧で 1 時間水素添加する。触媒を濾去し次に水で洗滌する。濾液及び洗液を EtOAc 3 \times 15 ml で抽出し次に水性相を凍結乾燥してナトリウム 1-カルバ-2-(p -メトキシフェニル)-6 α -

特開 昭53- 87390 (67)

-メトキシフェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン (0.138 g) をキシレン 6 ml に溶解し次に N_2 下で 145° の油浴で 1 時間加熱する。混合物を冷却し、溶剤を減圧蒸発し次に残留物を分離用 TLC によつて精製して環化生成物 (0.017 g) 及び回収出発物質 (0.102 g) を得る。この回収したケトンを前述したようにして更に 3 時間キシレン中で加熱して、分離用 TLC (シリカゲル, 50% $\text{EtOAc}/\text{C}_6\text{H}_{12}$) による精製後、環化生成物 0.037 g を得る。全収量 0.054 g (収量 57%)。

IR, cm^{-1} : 1775 (β -ラクタム), 1745 (カーボネート), 1720 (エステル), 1605 ($\text{C}=\text{C}$), 1520 (ニトロ)。

NMR, δ : 1.56 d ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.3 dd (C-1H), 3.63 m (C-6H), 3.8 s (OCH_3), 4.2 m (C-5H), 5.3 m ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 5.63 ($\text{ArCH}_2\text{-O}$)

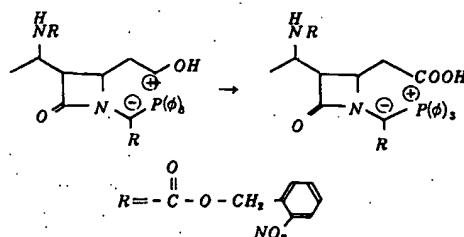
[1(a)-ヒドロキシエチル]-2-ペネム-3-カルボキシレートを得る。

UV λ_{max} 312 (NH_2OH 消滅)。

例 46

1-カルバ-2-フェニル-2-ペネム-6 α -(1-アミノエチル)-3-カルボキシレート

工程 A : トランス-1-(0-ニトロベンジロキシカルボニルトリフェニルフォスファニルメチル)-3-(1-0-ニトロベンジロキシカルボニルアミノエチル)-4-(カルボキシメチル)-2-アゼチジノン



1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニ
ルトリフエニルフオスホラニルメチル) -
3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (2' - ヒドロキ
シエチル) - 2 - アゼチジノン (0.1582
g, 0.20 ミリモル) (例えば例 43, 工程
I) を, 0° に冷却したアセトン 5 ml に溶解
する。ジヨンズ試薬 (4 N 溶液 0.12 ml) を
3 分にわたって滴加し次に得られた溶液を 0°
で 10 分攪拌する。イソプロパノール (0.05
ml) を加え次に混合物を更に 2 分攪拌する。
反応混合物を CH_2Cl_2 でうすめ次にろ過する。
ろ液を飽和 NaCl 水溶液で洗滌し, 乾燥し次に
蒸発して粗製酸 0.132 g を得る。これを更
に精製することなしに次の工程に使用する。

IR/ニート (cm^{-1}):

2300~3500 (NH 及び $\text{C}-\text{OH}$)

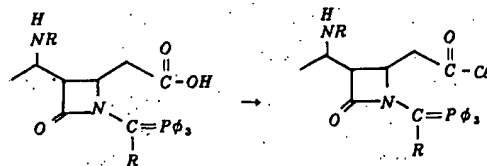
1670~1770 (β -ラクタム, カルバメ
ート及び酸カルボニル)

1620 (エステルカルボニル)

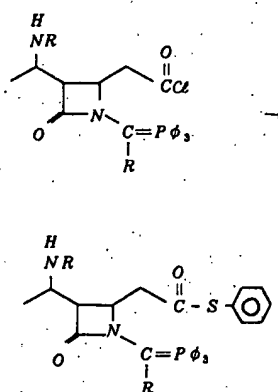
0.1320 g) を CH_2Cl_2 5 ml に溶解し次に
 N_2 下で 0° に冷却する。塩化オキザリル
(0.040 ml, 0.44 ミリモル) を 5 分にわ
たつて滴加し次に DMF 1 滴を加える。混合
物を 0° で 5 分それから 25° で単に 15 分
攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキザリルを
減圧蒸発する。残留物は望ましい酸クロライ
ドである。これは, 精製することなしに次の
工程に使用する。

工程 C: トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフエニルフ
オスホラニルメチル) - 3 - (1
- 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (フェニ
ルチオカルボニルメチル) - 2 - ア
ゼチジノン

工程 B: トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフエニルフ
オスホラニルメチル) - 3 - (1
- 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (クロロ
カルボニルメチル) - 2 - アゼチジ
ノン



1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルトリフエニルフオスホラニルメチル) -
3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (カルボキシメチ
ル) - 2 - アゼチジノン (前述した工程から



1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルトリフエニルフオスホラニルメチル) -
3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (クロロカルボ
ニルメチル) - 2 - アゼチジノン (前記工程か
ら) を, CH_2Cl_2 5 ml に溶解し次に N_2 下で 0°
に冷却する。チオブエノール (0.045 ml
0.44 ミリモル) を加え次にピリジン (0.090
ml, 1.1 ミリモル) を滴加する。反応混合物

を0℃で5分それから25℃で15分攪拌する。次に CH_2Cl_2 でうすめ、水で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として50% $\text{EtOAc}/\text{C}_6\text{H}_6$ を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物

(0.1080g, 0.120ミリモル)を得る。

IR/ニート(cm^{-1}):

3300 (ブロード, NH)

1710~1760 (β -ラクタム, カルバメート)

1700 (チオエステル)

1620 (エステル)

1345及び1520 (NO_2)

工程D: トランス1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(フェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン

を乾燥し次に蒸発する。シリカゲル及び50% $\text{EtOAc}/\text{ベンゼン}$ を使用した残留物の分離用TLCは、生成物(27mg, 0.031ミリモル)及び回収出発物質(25mg, 0.028ミリモル)を与える。

IR/ニート(cm^{-1}):

3300 (ブロード, NH)

1710-1750 (β -ラクタム, カルバメート)

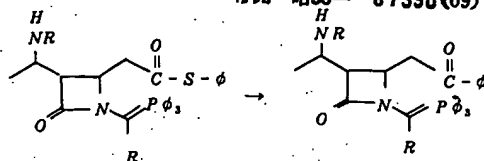
1670 (ケトン)

1620 (エステル)

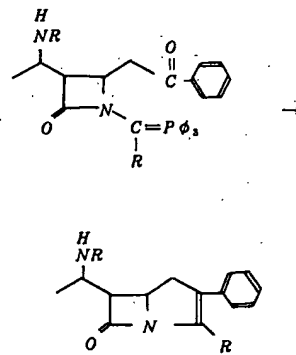
1345及び1520 (NO_2)

工程E: 0-ニトロベンジル-1-カルバ-2-フェニル-2-ペネム-6 α -(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-3-カルボキシレート

特開 昭53- 87390(69)



フェニルマグネシウムプロマイドの溶液(Et_2O 中0.25モル、2.6ml)を N_2 下0℃に冷却する。沃化第一銅(61mg, 0.32ミリモル)を加えそして混合物を0℃で1/2時間攪拌する。THF 2ml中の1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(フェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン(64mg, 0.071ミリモル)を滴加する。混合物を0℃で1時間攪拌する。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え次に混合物を10分攪拌する。有機相を分離する。水性相を CH_2Cl_2 で2回抽出する。合した有機抽出液



1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(フェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノン(42mg, 0.049ミリモル)を、キシレン5mlに溶解し、 N_2 下におきそして140℃で1時間加熱する。キシレンを減圧下で除去し次に残留物を分離用TLC(シリカゲルG, 50% $\text{EtOAc}/\text{ベンゼン}$)によつて精製して所望の生

成物 (6 当, 0.010 ミリモル) 及び回収出
発物質 (22 当, 0.025 ミリモル) を得る。

IR/ニート (cm^{-1}):

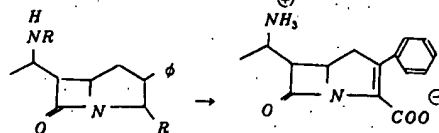
- 3350 (ブロード, N-H)
- 1770 (β -ラクタム)
- 1720 (エステル及びカルバメート)
- 1610 ($\text{C}=\text{C}$)
- 1525 及び 1345 (NO_2)

NMR/ CDCl_3 (δ):

- 7.00 - 8.20 (m, ArH)
- 5.20 - 5.80 (m, ArCH₂)
- 5.01 (ブロード, NH)
- 4.33 (m, C₅-H)
- 3.58 (m, C₆-H)
- 3.33 (q, C₁-H)
- 1.48 (d, CH₃)

工程 F: 1-カルバ-2-(フェニル)-2-
-ペネム-6 α -(1-アミノエチ
ル)-3-カルボキシレート

特開 昭53- 87390(70)



工程 F の生成物 (1 当, 0.0017 ミリモ
ル) を p-ジオキサン 2 ml, EtOH 0.2 ml 及
び H₂O 2 ml に溶解する。混合物を N₂ 下で 1
時間 350 mm で光分解する。溶液を EtOAc
10 ml ずつで 3 回抽出し次に水溶液を凍結乾
燥して 1-カルバ-2-(フェニル)-2-
-ペネム-6-(1-アミノエチル)-3-カル
ボキシレートを得る。

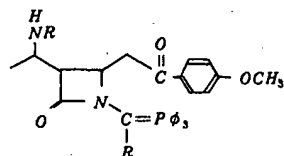
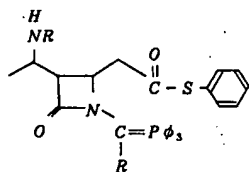
UV λ_{max} 297 nm

例 47

1-カルバ-2-(p-メトキシフェニル)
-2-ペネム-6 α -(1-アミノエチル)
-3-カルボキシレート

工程 A: トランス-1-(0-ニトロベンジ

ルオキシカルボニルトリフェニル
オスフロニルメチル)-3-(1-
-0-ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル)-4-(p-メ
トキシフェニル)-2-アゼチジノ
ン



フェニルマグネシウムブロマイドの代りに
p-メトキシフェニルマグネシウムプロマイ

ドを使用する以外は例 40 の工程 D の方法に
よつて、所望のケトンが得られる。

IR/ニート (cm^{-1}):

- 3300 (ブロード, NH)
- 1710 - 1750 (β -ラクタム, カ
ルバメート)

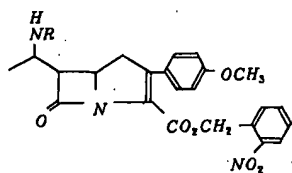
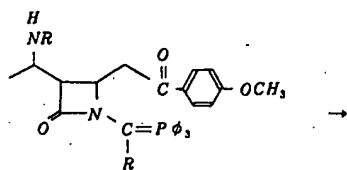
- 1660 (ケトン)
- 1620 (エステル)
- 1345 及び 1520 (NO_2)

NMR/ CDCl_3 (δ):

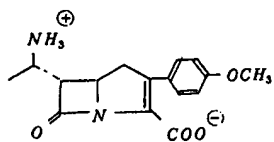
- 6.8 - 8.2 (m, ArH)
- 5.1 - 5.8 (m, ArCH₂ 及び NH)
- 3.77 及び 3.87 (2 個のシングレット
OCH₃, 2 個の異性体)
- 1.07 及び 1.27 (2 個のダブルット,
CH₃, 2 個の異性体)
- 2.7 m (CH₂-C)
- 2.9 m (C-3H)

工程 B: トランス-0-ニトロベンジル-1
-カルバ-2-(p-メトキシフェ

ニル) - 2 - ペネム - 6 - (1 - 0
- ニトロベンジルオキシカルボニル
アミノエチル) - 3 - カルボキシレ
ート



p - メトキシフェニルケトンに対する例
40の工程Eの方法によつて、所望の環化合
物が得られる。



工程Bの生成物をジオキサン1 ml、EtOH
0.2 ml及びH₂O 1 mlに溶解し、10% Pd/C
触媒1 mgを加え次に混合物を40封度で45
分水系添加する。触媒を濾過し次に少量の水
で洗滌する。濾液及び洗液をEtOAcで3回抽
出し次に水性相を凍結乾燥して1 - カルバ
- 2 - (p - メトキシフェニル) - 2 - ペネム
- 6α - (1 - アミノエチル) - 3 - カルボ
キシレートを得る。

UV_{max} 310 nm

例4.8

工程A : 0 - ニトロベンジル - 2 - ヒドロキ
シエチルフェニルアセテートの製造

IR/ニート (cm⁻¹) :

3350 (ブロード、N-H)

1770 (β - ラクトム)

1720 (エステル)

1605 (C=C)

1525 及び 1345 (As₂)

NMR/CDCl₃ (δ) :

6.8 - 8.3 (m, ArH)

5.2 - 5.8 (m, ArCH₂)

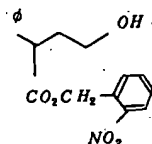
3.83 (s, OCH₃)

3.3 dd (C-1H)

3.5, m (C-6H)

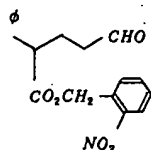
4.25 m (C-5H及びCH₃-C-H)

工程C : 1 - カルバ - 2 - p - メトキシフェ
ニル - 2 - ペネム - 6α - (1 - ア
ミノエチル) - 3 - カルボキシレ
ート



アセトン25 ml中の2 - ヒドロキシエチル
フェニル酢酸10ミリモル及びトリエチルア
ミン10ミリモルの攪拌混合物に、固体の0 -
ニトロベンジルプロマイド10ミリモルを
加える。混合物を窒素雰囲気下で一晩攪拌し
次に不溶性物質を濾過によつて除去する。濾
液を減圧蒸発し次に得られた残留物を酢酸エ
チルと水との間に分配する。有機相を分離し
そして稀重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗
滌し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し次に蒸発す
る。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー
処理によつて精製して生成物を得る。

工程B : 2 - 0 - ニトロベンジルカルボキシ
ヒドロアンナムアルデヒドの製造

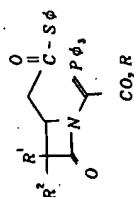


無水の塩化メチレン 10 ml 中のピリジニウムクロクロメート (1.0 ミリモル) の攪拌懸濁液に、一度に、無水塩化メチレン 15 ml 中の工程 A のアルコール (0.66 ミリモル) の溶液を加える。混合物を窒素雰囲気下 25℃ ではげしく 3 時間撹拌する。反応混合物に無水のジエチルエーテル 50 ml を加え次に溶液をゴム状残留物から傾瀉分離する。残留タールを更に Et_2O (3 × 25 ml) で抽出する。抽出液を合しそして Et_2O で溶離するエーテル湿潤フロリシルの短カラムに通す。母液を蒸発して純粋なアルデヒド生成物を得る。

例 49

前述した諸例の方法によつて、本発明の化合物の製造に有用な次の置換アゼチジノンチオエステルが得られる：

第 IV 表

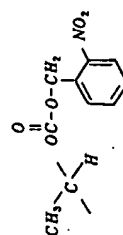


$R = O$ -ニトロベンジル
 $\phi =$ フェニル

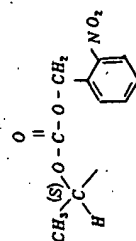
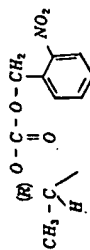
R_1

H

H



R_1



H

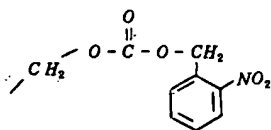
化合物

1)

2)

3)

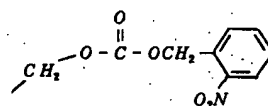
4)



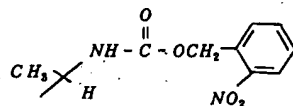
H

5)

H



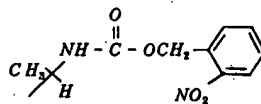
6)



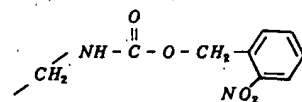
H

7)

H

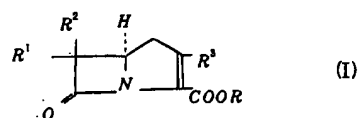


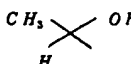
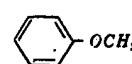
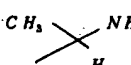


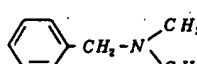
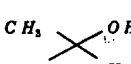
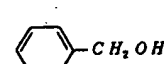
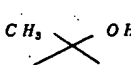
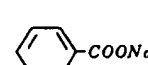
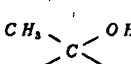
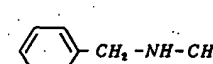
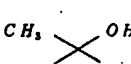
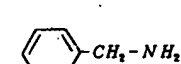
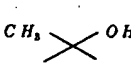
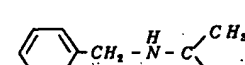
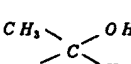
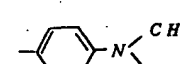
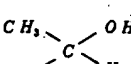
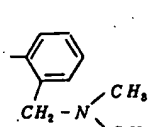
8)

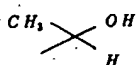
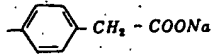
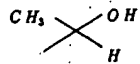

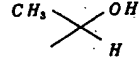
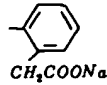
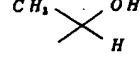
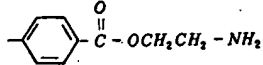
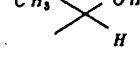
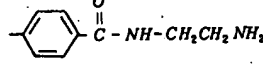
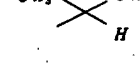
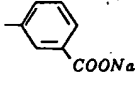
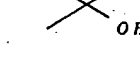
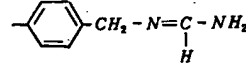
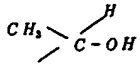
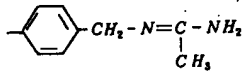
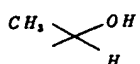
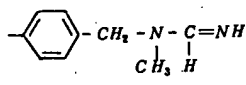
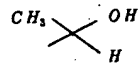
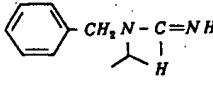
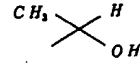
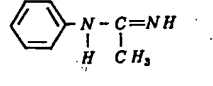
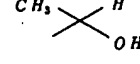
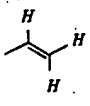
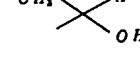
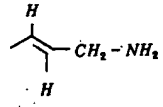
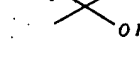



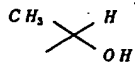
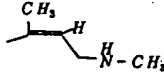
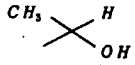
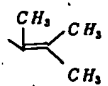
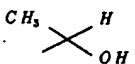


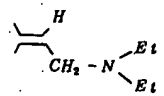
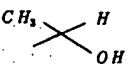
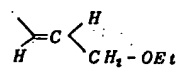
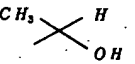
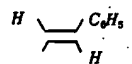
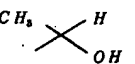

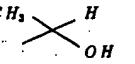
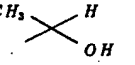
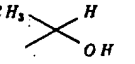

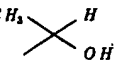

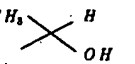

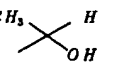
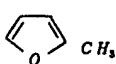
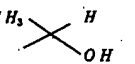

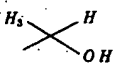

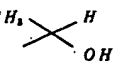

H

第 V 表

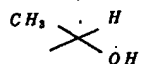


化合物	R^1	R^2	R^3	R
1)		H		Na
2)		H		H
3)		H		H
4)		H		Na
5)		H		Na
6)		H		H
7)		H		H
8)		H		H
9)		H		H
10)		H		H

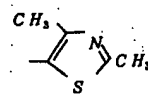
11)		H		Na
12)		H		Na
13)		H		Na
14)		H		H
15)		H		H
16)		H		Na
17)		H		H
18)		H		H
19)		H		H
20)		H		H
21)		H		H
22)		H		Na
23)		H		H
24)		H		Na

25)		H		H
26)		H		Na
27)		H		Na
28)		H		H
29)		H		Na
30)		H		Na
31)		H		Na
32)		H	$-C\equiv CH$	Na
33)		H	$-C\equiv CCH_2NH_2$	H
34)		H		Na
35)		H		H
36)		H		H
37)		H		Na
38)		H		Na
39)		H		Na
40)		H		Na

41)

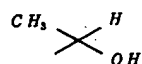


H

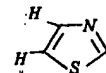


Na

42)

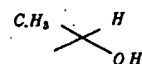


H



Na

43)

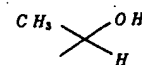


H



H

44)

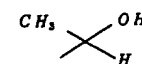


H



Na

45)

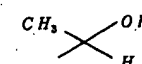


H



H

46)

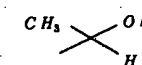


H

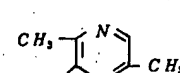


H

47)

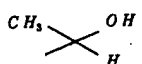


H

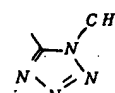


H

48)

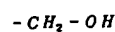


H



Na

49)

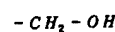


H

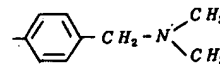


Na

50)

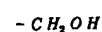


H

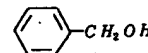


H

51)

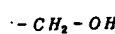


H

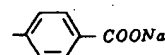


Na

52)

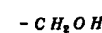


H

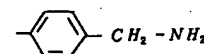


Na

53)

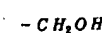


H

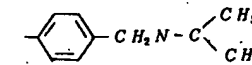


H

54)

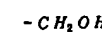


H

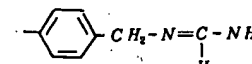


H

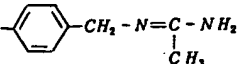
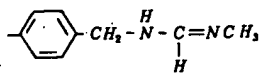
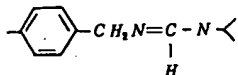

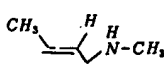
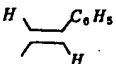




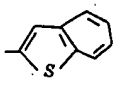
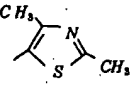
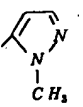

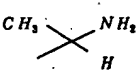
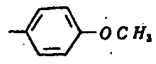
55)



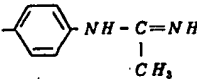
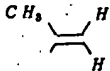
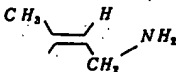
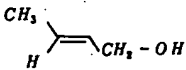




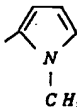
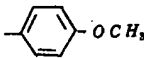
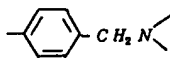
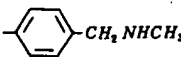
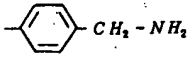
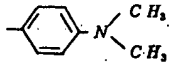
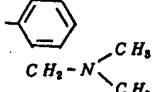
H

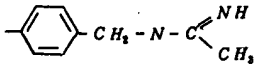
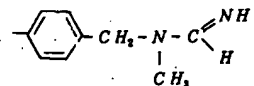
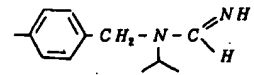
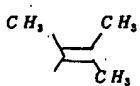
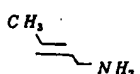
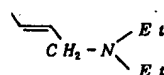


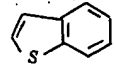


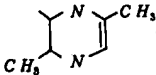




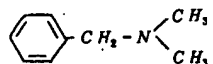
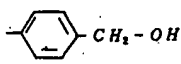

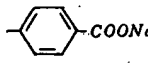

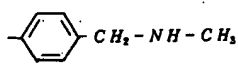
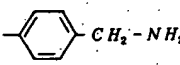
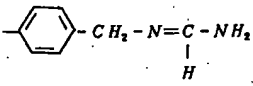
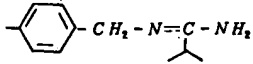
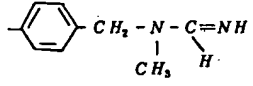
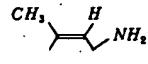

H

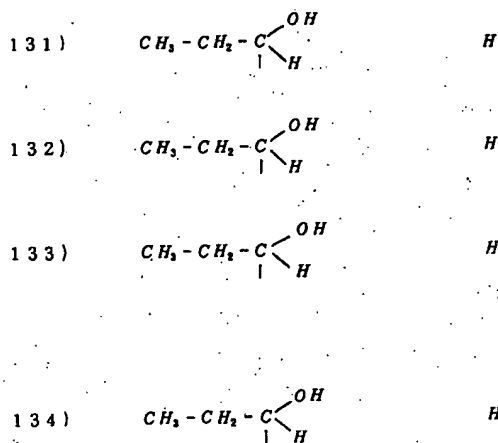
56)	$-CH_2OH$	H		H
57)	$-CH_2-OH$	H		H
58)	$-CH_2OH$	H		H
59)	$-CH_2OH$	H		Na
60)	$-CH_2OH$	H		H
61)	$-CH_2OH$	H		Na
62)	$-CH_2OH$	H		Na
63)	$-CH_2OH$	H	$-C\equiv C-CH_2NH_2$	H
64)	$-CH_2OH$	H		H
65)	$-CH_2OH$	H		H
66)	$-CH_2OH$	H		Na
67)	$-CH_2OH$	H		Na
68)	$-CH_2OH$	H		Na
69)	$-CH_2OH$	H		H
70)	$-CH_2OH$	H		Na
71)		H		H

72)		H		H
73)		H		Na
74)		H		H
75)		H		H
76)		H		H
77)		H		H
78)		H		-
79)		H		H
80)		H		H
81)		H		H
82)		H		Na
83)		H		H
84)		H		Na
85)		H		Na
86)		H		Na
87)		H		H

88)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
89)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
90)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
91)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
92)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
93)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
94)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
95)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
96)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
97)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		Na
98)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
99)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
100)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
101)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H
102)	$C_6H_5CH(CH_2COONa)-C \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$	H		H

103)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
104)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
105)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
106)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		Na
107)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
108)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
109)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	Na
110)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
111)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
112)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		Na
113)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		Na
114)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
115)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		H
116)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	H		Na

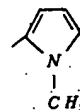
117)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		Na
118)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
119)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		Na
120)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		Na
121)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		Na
122)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		Na
123)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
124)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
125)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
126)	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
127)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
128)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H	$\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$	Na
129)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H
130)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H		H



Na



Na



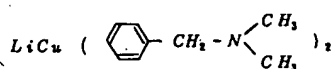
H



Na

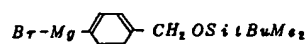
第 V 表に対する脚注

- (1) 第 IV 表の化合物 1、2 または 3 をもつて出発しそして例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。
- (2) 例 4 6
- (3) 第 IV 表の化合物 1、2 または 3 をもつて出発しそして

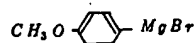


の 1 当量を工程 I のグリニヤール試薬 - CuI 複合体の代りに使用する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

- (4) 第 IV 表の化合物 1、2 または 3 をもつて出発しそして



を工程 I における

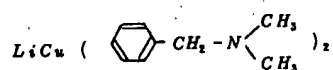
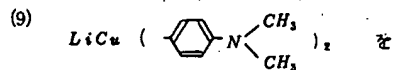


の代りに使用し次で環化前にシリル保護基を加水分解する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

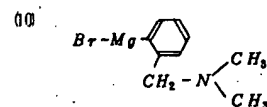
- (5) ジョンズ試薬による相当する酸へのアルコールの酸化、0 - ニトロベンジルエステルとしての酸官能の保護次で例 4 5 の工程 J 及び K におけるような環化及び脱保護によつて化合物 4 に対する中間体として製造された 1 - (0 - ニトロベンジロキシカルボニルトリフェニルフォスフォラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル) - 4 - (p - ヒドロキシメチルフェニルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン(A)から。
- (6) クロロ誘導体へのメシレートの変換及び CH_3NH_2 による置換次で例 4 5 の工程 J 及び K におけるようなメチルアミノケトンの環化及び脱保護によつて(5)における(A)から。
- (7) NaN_3 による置換及び形成されたアジドのアミンへの環元次で例 4 5 の工程 J 及び

Kにおけるような環化及び脱保護によつて
(6)におけるメシレートまたはクロロ誘導体
から。アミンは環化前に0-ニトロベンジ
ルカルバメートとして保護し得る。また、
ケト-アジドそれ自体を環化し次で還元的
脱保護することができる。

- (8) メシレートを CH_3NH_2 の代りにイソプロ
ピルアミンで置換する以外は(6)に対するよ
うにする。



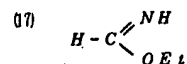
の代りに使用する以外は(3)におけるように
する。



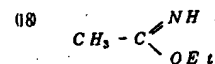
ロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)
- 4 - (p-カルボキシフェニルカルボ
ニルメチル) - 2 - アゼチジノンから。

- (11) 酸を2-(0-ニトロベンジルオキシカ
ルボニルアミノ) - エチルアミンのアミド
に変換する以外は化合物(10)に対するように
する。

- (12) グリニヤール試薬のメタ異性体を使用す
る以外は化合物(5)に対するようにする。



による処理によつて化合物(7)から。

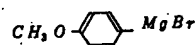


による処理によつて化合物(7)から。

- (19) $\text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OEI} \end{array}$ による処理によつて化合物(6)
から。

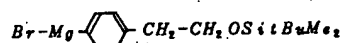
- (20) $\text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OEI} \end{array}$ による処理によつて化合物(8)

を工程 I における



の代りに使用する以外は例 4 5 におけるよ
うにする。

- (21) グリニヤール試薬として



を使用して化合物(5)に対するようにする。

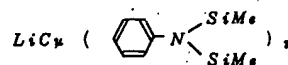
- (22) グリニヤール試薬のオルト異性体を使用
して(4)におけるようにする。

- (23) グリニヤール試薬のオルト異性体を使用
して化合物(10)に対するようにする。

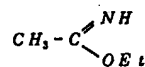
- (24) 2-(0-ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノ) - エタノールによるエステル
化、次に例 4 5 の工程 J 及び K におけるよ
うな環化及び脱閉鎖によつて、化合物(5)に
対する中間体である1-(0-ニトロベン
ジルオキシカルボニルトリフェニルフォ
スフォラニルメチル) - 3-(1-0-ニト

から。

- (25) 第 IV 表の化合物 1, 2 また 3 をもつて出
発しそして

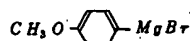


の1当量を工程 I における有機金属試薬と
して使用しそして生成物を



で処理する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方
法による。

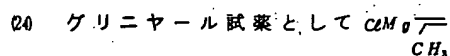
- (26) 第 IV 表における化合物 1, 2 または 3 を
もつて出発しそして $\text{Cl-Mg} \text{---}$ を工程 I
における



の代りに使用する以外は、例 4 5 の工程 I
~ K の方法による。

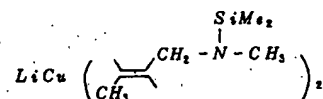
- (27) $\text{LiCu} \left(\text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{SiMe}_3 \\ \text{SiMe}_3 \end{array} \end{array} \right)_2$

の1当量を工程Iにおける有機金属試薬として使用する以外は化合物(3)に対するようにする。

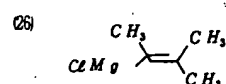


を使用して化合物Q2に対するようにする。

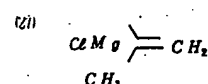
Q5) 工程Iにおいて



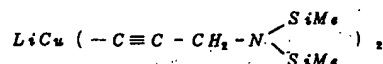
の1当量を使用して化合物Q2に対するようにする。



を使用して化合物Q2に対するようにする。

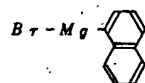


を使用して化合物Q2に対するようにする。



を使用して化合物Q2に対するようにする。

Q8) 工程Iにおけるグリニヤール試薬として



を使用して化合物(1)に対するようにする。

Q9) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

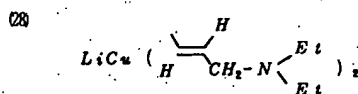
Q10) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q11) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

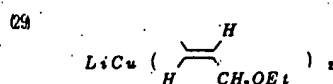
Q12) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q13) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

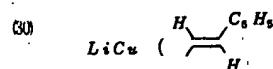
Q14) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用する化合物(3)に対するようにする。



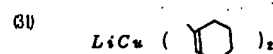
を使用して化合物Q2に対するようにする。



を使用して化合物Q2に対するようにする。



を使用して化合物Q2に対するようにする。

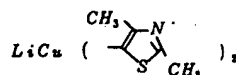


を使用して化合物Q2に対するようにする。

Q32) 第IV表の化合物1または2をもつて出発してそして $\text{LiCu} (-\text{C}\equiv\text{CH})_2$ 2当量を工程Iにおけるグリニヤール試薬 CuI 複合体の代りに使用する以外は例45の工程I~Kの方法による。

Q33) 例45の工程Iの方法に

Q41) 工程Iの方法に



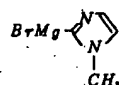
を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q42) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{S} \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q43) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q44) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

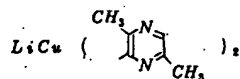
Q45) 工程Iのグリニヤール試薬として



を使用して化合物(1)に対するようにする。

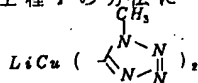
Q46) 工程Iの方法に $\text{LiCu} \left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$ を使用して化合物(3)に対するようにする。

Q47) 工程Iの方法に



を使用して化合物(3)に対するようにする。

48 工程 I の方法に



を使用して化合物(3)に対するようにする。

49 第IV表の化合物4または5をもつて出発しそして工程Iにおけるグリニヤール試薬を使用して例45の工程I~Kの方法による。

50 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(3)に対するようにする。

51 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(4)に対するようにする。

52 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(5)に対して説明したようにする。

53 第IV表の化合物4または5をもつて出発

54 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(6)に対するようにする。

55 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(7)に対するようにする。

56 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(8)に対するようにする。

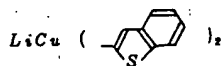
57 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(9)に対するようにする。

58 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(10)に対するようにする。

59 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(11)に対するようにする。

60 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(12)に対するようにする。

61 第IV表の化合物4または5をもつて出発しそして工程Iにおける有機金属試薬として



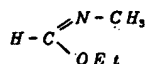
を使用して例45の工程I~Kの方法によ

する以外は化合物(8)に対して説明したようにする。

62 化合物53をもつて出発する以外は化合物(13)に対して説明したようにする。

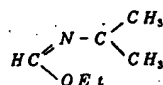
63 化合物53をもつて出発する以外は化合物(14)に対して説明したようにする。

64 アミジネーテング剤として



を使用して化合物53をもつて出発する。

65 化合物53をもつて出発しそしてアミジネーテング剤 (amidinating agent) として



を使用する以外は化合物(13)に対して説明した方法による。

66 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(15)に対するようにする。

る。

67 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(16)に対するようにする。

68 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(17)に対するようにする。

69 第IV表の化合物4または5をもつて出発する以外は化合物(18)に対するようにする。

70 例47

71 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(4)に対するようにする。

72 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(5)に対するようにする。

73 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(3)に対するようにする。

74 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(19)に対するようにする。

75 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(20)に対するようにする。

76 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外は化合物(21)に対するようにする。

878 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外化合物87)に対するようにする。

879 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外化合物88)に対するようにする。

880 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外化合物89)に対するようにする。

881 第IV表の化合物6または7をもつて出発する以外化合物90)に対するようにする。

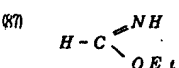
882 第IV表の化合物9を使用しそして例45の工程I~Kの方法を使用する。

883 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物(3)に対するようにする。

884 第IV表の化合物7をもつて出発する以外化合物(4)に対するようにする。

885 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物(5)に対するようにする。

886 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物(7)に対するようにする。



884 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物80)に対するようにする。

885 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物81)に対するようにする。

886 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物82)に対するようにする。

887 第IV表の化合物10をもつて出発しそして例45の工程J~Kの方法による。

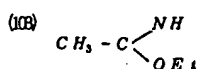
888 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物(3)に対するようにする。

889 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物(6)に対するようにする。

890 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物(7)に対するようにする。

891 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物(9)に対するようにする。

892 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物80)に対するようにする。

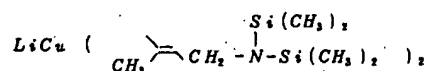


で処理することによつて化合物86から。

887 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物81)に対するようにする。

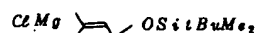
888 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物82)に対するようにする。

889 第IV表の化合物9をもつて出発しそして



の1当量を使用して化合物83)に対するようにする。

890 第IV表の化合物9をもつて出発しそして工程Iにおけるグリニヤール試薬として



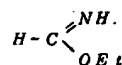
を使用して化合物82)に対するようにする。

892 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物85)に対するようにする。

893 第IV表の化合物9をもつて出発する以外化合物88)に対するようにする。

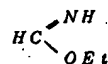
により処理することによつて化合物80)から。

(894)



による処理によつて化合物89)から。

(895) 第IV表の化合物80をもつて出発しそして化合物(8)に対してのべたような方法によつてそして得られたアミンを



で処理することによる。

(896) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物86)に対するようにする。

(897) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物89)に対するようにする。

(898) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物92)に対するようにする。

(899) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物92)に対するようにする。

(110) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物35に対するようにする。

(111) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物36に対するようにする。

(112) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物37に対するようにする。

(113) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物42に対するようにする。

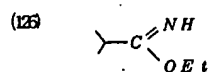
(114) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物43に対するようにする。

(115) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物47に対するようにする。

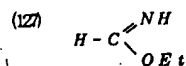
(116) 第IV表の化合物10をもつて出発する以外化合物48に対するようにする。

(117) 第IV表の化合物11をもつて出発しそして工程Iにおけるグリニヤール試薬として C_6H_5MgBr を使用する以外は例4.5の工程I~Kの方法による。

(118) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物(3)に対するようにする。



による処理によつて化合物124から。



による処理によつて化合物123から。

(129) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物24に対するようにする。

(129) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物30に対するようにする。

(131) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物39に対するようにする。

(131) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物39に対するようにする。

(132) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物42に対するようにする。

(133) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物46に対するようにする。

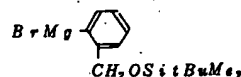
(134) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物48に対するようにする。

(119) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物(4)に対するようにする。

(121) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物42に対するようにする。

(121) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物(5)に対するようにする。

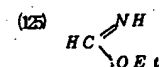
(122) 第IV表の化合物11をもつて出発しそして工程Iにおけるグリニヤール試薬として



を使用する以外は化合物(5)に対してのべた方法を使用する。

(123) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物(6)に対するようにする。

(124) 第IV表の化合物11をもつて出発する以外化合物(7)に対するようにする。



によるアミド化によつて化合物124から。

例5.1

医薬組成物の製造

1つのこのような単位使用形態は、1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-エム-3-カルボン酸120mgをラクトーズ20mg及びステアリン酸マグネシウム5mgと混合しそして混合物145mgを κ 3ゼラチンカプセルに入れることからなる。同様に、より多量の活性成分及びより少量のラクトーズを使用することによつて、他の使用形態を κ 3ゼラチンカプセルに入れることができる。145mgより大なる量の成分を混合することが必要である場合は、圧搾錠剤及びピルのようなより大なるカプセルもまた製造することができる。以下の例は、医薬処方製造例である。

錠 剤	1錠当り
1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-	
エム-3-カルボン酸	125mg
とうもろこし澱粉(U.S.P)	6mg
磷酸ニカルシウム	192mg
ラクトーズ(U.S.P)	190mg

活性成分を磷酸ニカルシウム、ラクトーズ及び約1/4のとうもろこし澱粉と混合する。次に、混合物を15%のとうもろこし澱粉ペースト(6mg)で顆粒化し次に粗いスクリーン処理する。それを45℃で乾燥し次にNo.16スクリーンを通してスクリーン処理する。残りのとうもろこし澱粉及びステアリン酸マグネシウムを加えそして次に混合物をそれぞれ800mgの直径約0.5吋の錠剤に圧搾する。

非経口的溶液

アンプル

1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-	
--	--

エム-3-カルボン酸	500mg
殺菌水	2ml

眼科溶液

1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-	
エム-3-カルボン酸	100mg
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ	5mg
殺菌水	1mlにする

耳科溶液

1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-	
エム-3-カルボン酸	100mg
ベンザルコニウムクロライド	0.1mg
殺菌水	1mlにする

局所軟膏

1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-	
エム-3-カルボン酸	100mg
ポリエチレングリコール 4000 U.S.P	400mg
ポリエチレングリコール 400 U.S.P	1.0g

前記処方における活性成分は、単独でまたは他の生物学的に活性な成分例えばリンコマイシン、ペニシリン、ストレプトマイシン、ノボピオシン、ゲンタマイシン、ネオマイシン、コリスチン、及びカナマイシンのような他の抗菌剤またはプロベンシドのような他の治療剤と組合せて投与することができる。

出願人：メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代理人：岡 部 正 夫
安 井 幸 一
栗 林 貞 一

第1頁の続き

優先権主張 ③1976年11月19日③アメリカ国(US)④743370
③1977年10月19日③アメリカ国(US)④843171

⑦発明者 フランセエス・アイリーン・ブ
ウフアード
アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・スコッチ・プレインズ・ク
ーパー・ロード1521
同 デイヴィッド・ブルース・ラン
ドルフ・ジョンストン
アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・ワーレン・ラウンド・トッ
プ・ロード53

手 続 補 正 書

(1)明細書第45頁の式を下記の通り訂正する。

昭和53年 2月16日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示 昭和52年 特許 願第138454号

2. 発明の名称

1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国。ニュージャーシイ。ローウエイ
イースト リンカーン アヴェニュー 126

氏 名 (名称) メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド

4. 代 理 人

(〒100) 住所 東京都千代田区丸の内3の2の3・富士ビル510号室

氏名 弁護士 岡 部 正 夫
(6444) 電話 (213) 1561-1565

5. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容 別紙のとおり

